

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

## **АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ**

**Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах**

2016

### Робоча група з адаптації клінічної настанови

Чоп'як Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Алергологія Імунологія Клінічна імунологія Лабораторна імунологія», заступник голови з клінічних питань;
Калюжна Лідія Денисівна	професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Степаненко Віктор Іванович	завідувач кафедри дерматології та венерології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дерматовенерологія», заступник голови з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.м.н., заступник голови з методологічного супроводу;
Болотна Людмила Анатоліївна	завідувач кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.м.н., професор;
Волкославська Валентина Миколаївна	завідувач відділу науково-аналітичної роботи в дерматології та венерології Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України», д.м.н.;
Гогунська Інна Володимирівна	заступник директора Центру алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів Державної установи «Інститут отоларингології імені професора О.С. Коломійченка НАМН України»;
Господарський Ігор Ярославович	завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України»;

- Гречанська Лариса  
Василівна асистент кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.;
- Гринько Алла  
Петрівна завідувач лабораторії аналітичної хімії Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Лабораторні дослідження хімічних факторів навколишнього середовища»;
- Губко Людмила  
Михайлівна лікар дитячий дерматовенеролог консультативної поліклініки Національної дитячої спеціалізованої лікарні «ОХМАТДИТ», к.м.н.;
- Денисенко Ольга  
Іванівна завідувач кафедри шкірних та венеричних захворювань з курсом туберкульозу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д.м.н.;
- Дитятковська  
Євгенія Михайлівна завідувач алергологічного відділення Комунального закладу «Дніпропетровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» Дніпропетровської обласної ради», д.м.н., головний алерголог Департаменту охорони здоров'я Дніпропетровської обласної державної адміністрації, віце-президент Асоціації алергологів України, координатор МОЗ України з питань клінічної алергології;
- Драннік Георгій  
Миколайович професор кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, почесний президент Українського товариства спеціалістів з імунології, алергології, імунореабілітації, д.м.н., професор;
- Кайдашев Ігор  
Петрович завідувач кафедри внутрішньої медицини з фтизіатрією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», проректор з наукової роботи, президент Українського товариства

	спеціалістів з імунології, алергології, імуноореабілітації;
Корольова Жаннета Валентинівна	професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча дерматовенерологія»;
Курченко Андрій Ігорович	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Кутасевич Яніна Францівна	директор Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України», д.м.н., професор;
Літус Олександр Іванович	завідувач кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., доцент;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Наконечна Алла Анатоліївна	лікар алерголог-імунолог Клініки алергології та імунології Королівського Госпітала Університету Ліверпуля (Великобританія), член Європейських робочих груп з медикаментозної алергії та діагностики алергічних захворювань у Європейській Академії Алергології та Клінічної імунології; член Британського та Європейського Комітету експертів з хронічної кропив'янки та ангіоневротичного набряку;
Охотнікова Олена Миколаївна	завідувач кафедри педіатрії №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Павленко Олексій Володимирович	директор Інституту стоматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені

	П.Л. Шупика, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Стоматологія»;
Сахончук Наталія Андріївна	медична сестра Київської міської клінічної лікарні №8 (від пацієнтів);
Сусідка Наталія Леонідівна	юрист Національної школи суддів України (від пацієнтів);
Турик Ніна Василівна	головний лікар Київської міської шкірно-венерологічної лікарні, головний позаштатний спеціаліст Департаменту охорони здоров'я виконавчого органу Київської міської ради зі спеціальності «Дерматовенерологія дитяча»;
Уманець Тетяна Рудольфівна	головний науковий співробітник відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», ст.н.с., д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча алергологія»;
Федосюк Роман Миколайович	завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії Київської міської клінічної лікарні № 3, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Анестезіологія»;
Ященко Юрій Борисович	завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Педіатрія».

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;
--------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Рубцова Євгенія Ігорівна	експерт відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

### **Державний експертний центр МОЗ України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



### **Рецензенти**

Андрашко Юрій Володимирович	завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб медичного факультету Ужгородського національного університету, д.м.н., професор;
Кузнєцова Лариса Володимирівна	професор кафедри клінічної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор.

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік.**

## ШКАЛИ ДОКАЗІВ І ГРАДАЦІЇ РЕКОМЕНДАЦІЙ

### Рівні доведеності первинних даних та градація сили рекомендацій (настанова Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

<b>Рівні доведеності первинних даних</b>	
1++	Високоякісний мета-аналіз, систематичний огляд рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ) або РКВ з дуже низьким ризиком систематичної помилки
1+	Належним чином проведений мета-аналіз, систематичні огляди РКВ або РКВ з низьким ризиком систематичної помилки
1-	Мета-аналіз, систематичні огляди РКВ або РКВ з високим ризиком систематичної помилки
2++	Високоякісний систематичний огляд досліджень «випадок-контроль» або когортних досліджень Високоякісні дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з дуже низьким ризиком похибки, систематичних помилок або відхилень і високою вірогідністю причинного зв'язку
2+	Належним чином проведені дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з низьким ризиком помилки, систематичних помилок або відхилень і допустимою вірогідністю причинного зв'язку
2-	Дослідження «випадок-контроль» або когортні дослідження з високим ризиком помилки, систематичних помилок або відхилень і значним ризиком того, що цей зв'язок не є причинним
3	Неаналітичні дослідження, наприклад, повідомлення про випадки, серії випадків
4	Думка експерта
<b>Градація сили рекомендацій*</b>	
A	Як мінімум один мета-аналіз, систематичний огляд або РКВ, оцінені як 1++ і застосований для цільової популяції; або систематичний огляд РКВ або сукупність відомостей в основному з досліджень 1+, прямо застосованих для цільової популяції і які мають узгоджувані результати
B	Сукупність доказів включає 2++ дослідження, прямо застосовані до цільової популяції, мають узгоджувані результати; або мають результати досліджень з 1++ або 1+, що екстраполюються на цільову популяцію
C	Сукупність доказів включає 2+ дослідження, застосовані для цільової популяції, мають узгоджувані результати; або екстрапольовані докази з 2++ дослідженнями
D	Докази 3 або 4; або екстрапольовані дані з 2+ досліджень
<b>Експертна думка щодо правильної практики</b>	
✓	Рекомендована краща практика з клінічного досвіду розробників КН

\*Рівні доказів рекомендацій пов'язані з силою доказів, на яких вони засновані. Вони не відображають клінічне значення рекомендацій.

## Рівні доведеності первинних даних (настанови American Academy of Dermatology)\*

<b>Рівні доведеності первинних даних</b>	
<b>I</b>	Рандомізовані контрольовані дослідження, що мають високоякісний дизайн
<b>II-1</b>	Контрольовані дослідження з якісним дизайном, але без рандомізації
<b>II-2</b>	Аналітичні когортні дослідження, або дослідження за типом «випадок-контроль», які мають якісний дизайн і проведені в більше ніж одному центрі
<b>II-3</b>	Серія випадків, пов'язаних або не пов'язаних з втручанням. Неочікувані результати неконтрольованих експериментальних досліджень
<b>III</b>	Клінічний досвід, окремі випадки, звіти експертів

*\*Провідним принципом градації є методологічна якість досліджень, що був запропонований Goodman et al. (1998). В медико-технологічних документах зазвичай застосовується п'ять рівнів доведеності первинних даних відповідно до методуки National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR) at the National Library of Medicine.*

## Критерії доказів (настанова European Dermatology Forum)

### Рівні доказів

- 1a) Мета-аналіз рандомізованих контрольованих випробувань (РКВ)
- 1b) Поодинокі РКВ
- 2a) Систематичний огляд когортних досліджень
- 2b) Поодинокі когортні дослідження та РКВ обмеженої якості
- 3a) Систематичний огляд дослідження «випадок-контроль»
- 3b) Поодинокі дослідження «випадок-контроль»
- 4) Серія випадків, когортні дослідження випадків або когортні дослідження обмеженої якості

### Класифікація сили рекомендацій

Сила рекомендації	Рівень доказів
A	1a, 1b
B	2a, 2b, 3a, 3b
C	4
D	Експертна думка



## ЗМІСТ

Перелік скорочень

Передмова мультидисциплінарної робочої групи з адаптації клінічної настанови. Синтез даних

1. Вступ

2. Діагностика та оцінка тяжкості перебігу atopічного дерматиту

2.1. Клінічні форми захворювання та типові прояви atopічного дерматиту у різні вікові періоди

2.2. Діагностичні критерії та оцінка ступеню тяжкості atopічного дерматиту

2.2.1. Критерії діагностики atopічного дерматиту

2.2.2. Біомаркери

2.2.3. Шкали визначення тяжкості захворювання і оцінка клінічних наслідків

2.2.4. Супутня патологія

2.2.5. Фактори ризику розвитку хвороби

3. Лікування atopічного дерматиту

3.1. Стратегія уникнення контакту з провокуючими чинниками

3.1.1. Неспецифічні провокуючі чинники

3.1.2. Уникнення специфічних алергенів

3.2. Харчові алергени

3.3. Базове лікування порушеної бар'єрної функції шкіри, пом'якшувальна терапія та догляд за шкірою

3.3.1. Очищення шкіри та ванни

3.3.2. Пом'якшувальна терапія

3.3.3. Складники та можливі ризики застосування пом'якшувальних засобів

3.4. Застосування топічних кортикостероїдів

3.4.1. Активність топічних кортикостероїдів

3.4.2. Ефективність

3.4.3. Побічні ефекти

3.4.4. Методика застосування

3.5. Топічні інгібітори кальциневрину

3.5.1. Загальна характеристика та показання до застосування

3.5.2. Побічні ефекти

3.6. Антибактеріальні препарати

3.5. Антигістамінні препарати

3.6. Стратегія уникнення контакту з проковативними чинниками

3.7. Харчові алергени

3.8. Фототерапія

3.9. Алерген-специфічна імунотерапія

3.10. Системна іммуносупресивна терапія

4. Додаткові та альтернативні методи лікування

4.1. Психологічні методи лікування та релаксаційна терапія

4.2. Інші методи лікування

5. Надання інформації пацієнтам

Список літератури

## Перелік скорочень

АД	атопічний дерматит
АСІТ	алерген-специфічна імунотерапія
АКН	адаптована клінічна настанова
ГГНС	гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система
ГКС	глюкокортикостероїди
РКД	рандомізовані контрольовані дослідження
ТКС	топічні кортикостероїди
ТІК	топічні інгібітори кальциневрину
УФА	ультрафіолетове випромінювання А
УФВ	ультрафіолетове випромінювання В
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index, Індекс якості життя дитини при дерматологічних захворюваннях
DFI	Dermatitis Family Impact, Оцінка впливу дерматиту на родину
DLQI	Dermatitis Quality of Life Index, Індекс якості життя при дерматологічних захворюваннях
EASI	Eczema Area and Severity Index, Шкала площі ураження та індексу тяжкості екземи
FLG	філаггрін
POEM	Patient-Oriented Eczema Measure, Пацієнт-орієнтована шкала оцінки тяжкості екземи
SASSAD	Six Sign Six Area Atopic Dermatitis, Шестиділянкова, шестиознакова шкала оцінки тяжкості атопічного дерматиту
SCORAD	SCORing Atopic Dermatitis, Оцінка ступеню тяжкості атопічного дерматиту
TISS	The Three Item Severity Scale, Трьохелементна шкала тяжкості захворювання

## ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ.

Останнім часом в світі з метою надання якісної та ефективної медичної допомоги, для створення якісних клінічних протоколів та/або медичних стандартів використовуються клінічні настанови як джерело даних з доказової медицини.

Клінічна настанова – документ, що містить систематизовані положення стосовно медичної допомоги при певній нозології чи при певному клінічному питанні. Клінічна настанова розробляється з дотриманням певної методології і має на меті максимально допомогти лікарю та пацієнту в прийнятті рішення в певних клінічних ситуаціях. В основу створення настанови покладено інформацію, що відповідає критеріям доказової медицини.

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України і являє собою синтез наступних клінічних рекомендацій:

**1. Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis). European Dermatology Forum. 2014**

**2. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. AAD - American Academy of Dermatology. 2014**

**3. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. AAD - American Academy of Dermatology. 2014**

**4. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. AAD - American Academy of Dermatology. 2014**

**5. SIGN 125. Management of atopic eczema in primary care. 2011**

Запропонована адаптована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її неможна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретно клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Адапована клінічна настанова «Атопічний дерматит», відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги.

## 1.ВСТУП

Атопічний дерматит (АД) – хронічне алергічне захворювання, яке розвивається у осіб з генетичною схильністю до атопії, має рецидивуючий перебіг, вікові особливості клінічних проявів та характеризується підвищеним рівнем загального та специфічних Ig E у сироватці крові. Типовими клінічними проявами АД є екзематозні і ліхеноїдні висипи, що виникають внаслідок гіперчутливості до специфічних (алергени) і неспецифічних подразників.

*Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis). European Dermatology Forum. 2014*

Атопічний дерматит (або атопічна екзема, «нейродерміт» у німецькомовних країнах, ендогенна екзема) - запальне, хронічне або хронічне рецидивуюче захворювання шкіри, яке супроводжується свербінням і часто виникає в родинах, які страждають на інші атопічні захворювання, такі як: бронхіальна астма та/або алергічний ринокон'юнктивіт (Johansson та ін., 2001).

АД є одним з найбільш поширених захворювань шкіри, яке вражає до 20% дітей та 1-3% дорослих у більшості країн світу (Williams, 2000). Воно часто є першим кроком у виникненні інших атопічних захворювань, таких як риніт та/або астма.

Встановлено декілька критеріїв діагностики АД (Hanifin and Rajka 1980, Williams та ін. 1994), проте не існує патогномонічних лабораторних біомаркерів для діагностики АД, оскільки найбільш характерні риси, підвищення рівнів загального або алерген-специфічного імуноглобуліну IgE в сироватці або ж IgE-опосередкована сенсibiliзація шкіри, спостерігаються не у всіх осіб, які страждають на АД; з метою диференціації був введений термін ендогенний (IgE-асоційований) АД, на відміну від екзогенної (IgE-асоційована) форми АД (Wüthrich 2003). Це протиріччя термінології, яке триває й досі (Johansson та ін. 2001; Johansson та ін., 2004), має практичні наслідки стосовно стратегій уникнення контакту з алергенами при лікуванні захворювання.

У етіопатології АД до уваги потрібно брати декілька аспектів. Крім сильного генетичного впливу (80% рівень співпадання у однойцевих близнюків, 20% - у різнояцевих близнюків) до переліку характерних патологічних особливостей належать:

- імунне відхилення в бік Th2 у фазі ініціації з подальшим збільшенням вироблення IgE;

- недостатня бар'єрна функція шкіри («сухість» шкіри) через порушення метаболізму ліпідів та/ або утворення структурних білків епідермісу (мутації філагріну, нестача інгібітора протеази тощо);

- посилена колонізація патогенними мікроорганізмами, такими як *Staphylococcus aureus* та *Malassezia furfur* (на відміну від *Staphylococcus epidermidis* у здорових осіб) і подальше підвищення сприйнятливості до інфекції шкіри;

- сильний психосоматичний вплив з порушенням вегетативної нервової системи із подальшим збільшенням продукції медіаторів запалення різними клітинами (наприклад, еозинофілами).

При індивідуальному підході до лікування АД потрібно зважати на різні патогенні реакції, пов'язані з порушеннями реактивності, які спостерігаються у окремих пацієнтів з АД.

При встановленні діагнозу АД потрібно визначити ступінь тяжкості захворювання. Європейською цільовою групою з питань atopічного дерматиту (ETFAD) розроблено класичний метод «Оцінки ступеня тяжкості atopічного дерматиту» (SCORAD), який був дещо видозмінений кількома авторами (Kunz та ін., 1997). Якщо за шкалою SCORAD пацієнт набирає понад 40 балів, ступінь перебігу АД, як правило, оцінюється як тяжкий, в той час як кількість балів за SCORAD нижче 20 є підставою для віднесення до легкого ступеня перебігу.

Слід зазначити, що в більшості випадків зустрічається легкий ступінь перебігу АД, від 10 до 20% пацієнтів страждають від тяжких екзематозних уражень шкіри (Kunz та ін. 1997); цей відсоток є вищим у дорослого населення з АД. Далі будуть коротко обговорюватися найбільш важливі стратегії ведення пацієнтів та медикаментозної терапії.

#### ***Коментар робочої групи:***

*В сучасних умовах спостерігається зростання захворюваності на АД в усьому світі, що пов'язано із несприятливим впливом багатьох факторів сучасної цивілізації. Розповсюдженість патології в розвинутих країнах Західної Європи серед дітей віком до 14 років складає 10-20%.*

*В Україні протягом 2009-2014 рр. спостерігається поступове зростання захворюваності та поширеності (розповсюдженості) серед дітей віком від 0 до 17 років (Рис 1).*

*Статистика свідчить про недостатньо ретельний облік пацієнтів, які страждають на АД та нерідко неправильну інтерпретацію діагнозів АД та контактної-алергічного дерматиту.*

*Дебют захворювання найчастіше має місце в ранньому дитячому віці. У дітей АД вперше проявляється до 6 місяців у 45% випадків, протягом першого року життя – у 60%, і до 5 років – у 85% випадків.*

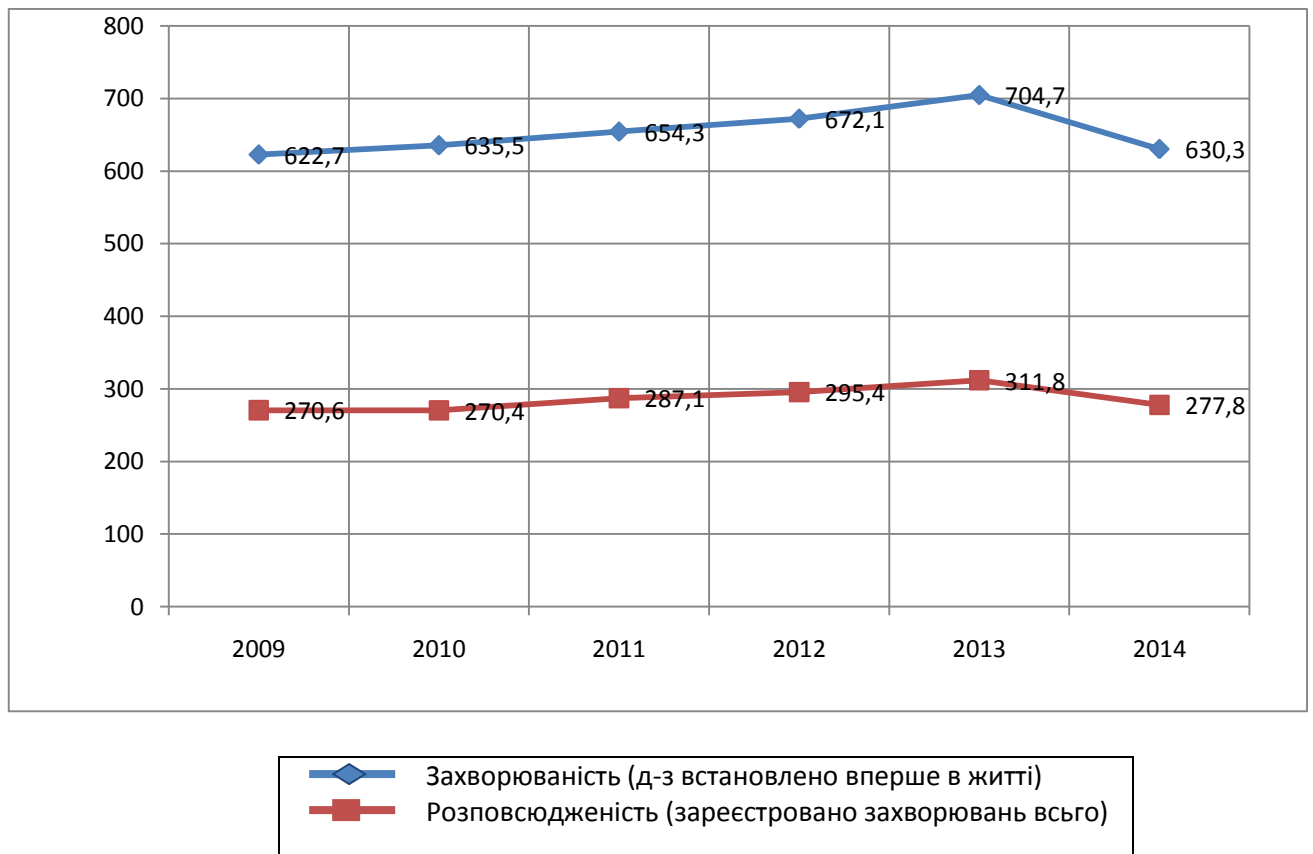


Рис. 1. Захворюваність та розповсюдженість atopічного дерматиту серед дітей 0-17 років в Україні

## 2. ДІАГНОСТИКА ТА ОЦІНКА ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ

### 2.1. Клінічні форми захворювання та типові прояви atopічного дерматиту у різні вікові періоди

#### **Коментар робочої групи:**

На сьогодні у світі відсутня єдина загальноприйнята класифікація atopічного дерматиту. Оскільки клінічні прояви захворювання змінюються з віком хворих, більшістю авторів пропонується поділяти АД на 3 фази: малюкову, дитячу, підліткову та дорослу.

#### Малюкова фаза (з 2-х місяців до 2-х років)

АД з раннім початком зустрічається майже у 80% дітей і характеризується переважно доброякісним перебігом, оскільки найчастіше після загострень має місце ремісія і лише у невеликому відсотку випадків захворювання продовжується (АД в формі дитячої екземи), для якої характерними є поява еритематозно-сквамозних елементів на фоні гіперемії та набряку, мікроевезикул, що швидко відкриваються, з утворенням в подальшому кірок та лусочок. Дебют захворювання найчастіше припадає на віковий період дитини 3-4 місяці. Висипання симетричні, з ураженням шкіри

лоба, щок, шиї, волосистої частини голови. Виключення становить шкіра носогубного трикутника, де висипань не буває. В подальшому висип розповсюджується на інші ділянки тіла, зокрема, тулуб, верхні та нижні кінцівки. У період загострення АД дитина неспокійна, кричить, погано спить, нерідко відмовляється від годування та розчісує шкіру.

Перебіг захворювання характеризується чергуванням загострень та ремісій. Навіть в період ремісії можна бачити глибокі тріщини за вухами та біля мочок вушних раковин, вони мокнуть та інфікуються. Дермографізм у більшості пацієнтів (до 80%) залишається червоним.

З часом вираженість шкірних проявів зменшується і еритематозно-сквамозні ділянки ураження з луценням локалізуються на типових для захворювання місцях: ліктьових та підколінних ямках (більше 80%), на шиї (50%), на згинальних проекціях променево-зап'ясткових суглобів та кистей (30%), на верхній половині тулуба, на нижніх кінцівках, на згинальних проекціях гомілково-стопних суглобів (загалом до 20%).

#### Дитяча фаза (від 2-х до 12-ти років)

З віком свербіж набуває більш стійкого, приступоподібного характеру і супроводжується не тільки появою еритематозно-сквамозних вогнищ в місцях типової локалізації уражень, але і множинних фолікулярних та ліхеноїдних папул. Процес поширюється на великі ділянки шкіри (за типом почесухи Бен'є), шкіра в місцях типової локалізації АД поступово інфільтрується, пігментується, стає сухою, ущільненою, вкритою висівкоподібними лусочками. Навколо ліхеніфікованих ділянок з'являються нові папули. Інтенсивний свербіж у період загострень стає причиною виражених екскоріацій в місцях висипу з наявністю на ураженій поверхні геморагічних кірок. У важких випадках (біопсуючий свербіж) на шкірі залишаються лінійні розчухи та рубці. Нерідко приєднується вторинна інфекція, що характеризується підвищенням температури тіла, появою фліктеноподібних елементів, пустул, лімфаденітом, та зниженням потовиділенням.

Нерідко у дітей та підлітків з типовими маніфестаціями АД на шкірі мають місце явища хейліту у вигляді нерізко вираженої еритеми з луценням та появою тріщин у кутах рота та на губах. Шкіра навколо рота подразнена, оскільки дитина постійно її зволожує язиком. Часто мають місце і периорбікулярні прояви АД, що характеризуються луценням та гіперпігментацією в поєднанні з ангулярним блефаритом, тріщинами у кутах очей, набряком та луценням повік. У більшій частині пацієнтів можна бачити патогномонічну ознаку атопії – подвійну зморшку Денні-Моргана на нижній повіці.

Ураження долоней при АД у дитячому/підлітковому віці визначається посиленням малюнку борозен, луценням та тріщинами пучок пальців, явищами дисгідрозу з рецидивами у холодну пору року тощо.

#### Підліткова та доросла фаза (старше 12-ти років)

У період пубертату, на тлі наявних ознак АД, що проявляються у вигляді клінічно стертої еритематозно-сквамозної форми з ознаками ксеродермії,

з'являються плоскі полігональні ліхеноїдні фолікулярні папули, колір яких варіює від кольору нормальної шкіри до рожево-сірого. Можуть мати місце множинні щільні пруригінозні папули або папуло-везикули, що локалізуються на розгинальних поверхнях кінцівок, частіше гомілок, плечей та передпліч та імітують висип при пруріго (за типом почесухи Гебри), з наступним формуванням невеликих ділянок ліхеніфікації, де межі окремих папул важко розпізнати. З часом ці ділянки пігментуються. Типовою локалізацією уражень в дорослу фазу є верхня частина тулуба, елементи уражень розташовані симетрично. Пацієнтів турбує виражений свербіж, тому на поверхні шкіри нерідко можна бачити сліди розчухів та геморагічні кірки.

АД може проявлятися фотосенсибілізацією із загостренням у весняно-літній період, при збільшенні рівня інсоляції. В даному випадку має місце сухість шкіри, непереносимість вовняної одежі без видимих ділянок уражень (т.з. "невидима форма" АД). Іноді ця форма характеризується появою нумулярної екзemi. Ксеродермія у таких пацієнтів особливо маніфестує взимку, нерідко супроводжуючись плямистою пігментацією та білим дермографізмом.

## **2.2. Діагностичні критерії та оцінка ступеню тяжкості atopічного дерматиту**

### **2.2.1. Критерії діагностики atopічного дерматиту**

#### ***Коментар робочої групи:***

*Робоча група вважає, що критерії діагностики atopічного дерматиту за Hanifin and Rajka слід використовувати для діагностики АД, тому вважає за доцільне викласти опис цих критеріїв.*

#### **Критерії діагностики atopічного дерматиту за Hanifin&Rajka (2++)**

##### Головні критерії:

1. Свербіж шкіри
2. Типова морфологія і локалізація шкірних висипів:
  - Згинальна ліхеніфікація та лінійність
  - У дітей – обличчя та кінцівки
3. Хронічний рецидивуючий перебіг
4. Атопія в особистому та сімейному анамнезі

##### Додаткові критерії:

1. Ксероз (сухість) шкірних покривів;
2. Іхтіоз, переважно долоневий;
3. Реакція гіперчутливості негайного типу при шкірному тесті з алергенами;
4. Локалізація шкірного процесу на кистях та стопах;
5. Хейліт;
6. Екзема сосків;
7. Схильність до інфекційних уражень шкіри, які пов'язані з порушеннями клітинного імунітету;



8. Початок захворювання у ранньому дитячому віці;
9. Еритродермія;
10. Рецидивуючий кон'юнктивіт;
11. Інфраорбітальна зморшка Денні-Моргана;
12. Кератоконус (конічне випинання рогівки);
13. Передні субкапсулярні катаракти;
14. Тріщини за вухами;
15. Високий рівень Ig E у сироватці крові;
16. Потемніння ділянок навколо очей;
17. Блідість або еритема обличчя;
18. Білий лишай;
19. Непереносимість їжі;
20. Непереносимість вовни та ліпідних розчинників;
21. Перифолікулярна локалізація висипу;
22. Вплив емоційних факторів на перебіг захворювання;
23. Білий дермографізм або затримка поблідіння.

Для встановлення діагнозу АД у пацієнта повинні бути в наявності три головних та три вторинних критерії.

Таблиця 1

### Діагностичні критерії Британської робочої групи<sup>11</sup> (SIGN 125)

Пацієнт повідомляє про свербіж шкіри (або батьки про подряпини чи потертості у дитини) протягом останніх 12 місяців, плюс три й більше з наступних станів:

- наявність уражень у шкірних складках (сгинальна поверхня ліктів, підколінні ямки, згинальна поверхня гомілково-стопних суглобів, ділянки навколо шиї або очей) в анамнезі;
- наявність астми або сінної лихоманки в анамнезі (або atopічного захворювання у родичів першої лінії, якщо дитині не виповнилося чотирьох років);
- наявність загальної сухості шкіри в анамнезі минулого року;
- початок спостерігається у віці до двох років (не використовується, якщо дитині до чотирьох років);
- видимі прояви дерматиту в місцях згинів (у тому числі дерматит, який вражає поверхню щік або чола та зовнішні поверхні кінцівок у дітей у віці до чотирьох років).

*Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. AAD - American Academy of Dermatology. 2014*

#### 2.2.2. Біомаркери

Діагностика АД залишається клінічною, оскільки наразі не існує надійних біомаркерів, здатних диференціювати це захворювання від інших. Лабораторні

показники, які найчастіше пов'язуються з цим захворюванням, а саме: підвищений рівень загального і/або алерген-специфічного сироваткового IgE, відсутній у близько 20% осіб, які страждають на захворювання [28]. Деякі науковці позначають «екзогенну» та «ендогенну» групи захворювання на основі наявності або відсутності збільшеного рівня IgE, але питання істинності таких варіантів залишається спірним. У деяких осіб рівень IgE підвищується пізніше, сучасні знання про дефекти шкірного бар'єру та дослідження з приводу сенсibiliзації шкіри наводять на думку, що підвищений рівень IgE може бути вторинним явищем [28]. Підвищений рівень алерген-специфічного IgE також не є характерною рисою, оскільки його виявляють у 55% загальної популяції США [29]. Хоча загальний рівень IgE має тенденцію змінюватися залежно від тяжкості захворювання, він не є надійним показником, оскільки при деяких тяжких захворюваннях спостерігаються його нормальні значення, і рівень IgE також може бути підвищений при деяких неатопічних станах (наприклад паразитарні інфекції, деякі види раку та аутоімунні захворювання) [28, 30, 31]. Було відмічене збільшення рівня тучних клітин і відносного вмісту еозинофілів у периферичній крові, але з подібною непослідовною взаємозалежністю [30, 32-34]. Відкриття нових субпопуляцій Т-лімфоцитів, а також нових цитокінів та хемокінів, сформувало безліч додаткових потенційних біомаркерів. До них, зокрема належать рівні CD30 у сироватці, хемоаттрактантів, які виробляються макрофагами, інтерлейкінів (IL) -12, -16, -18, -31 і регульованого тимусом і активацією хемокіну. Рівні деяких з цих показників показали кореляцію з тяжкістю АД при використанні «Шкали атопічного дерматиту» (SCORAD) та інших шкал інтенсивності захворювання [35-40], але на сьогоднішній день, жоден з них не продемонстрував надійної чутливості або специфічності АД на користь загального клінічного використання для діагностики та моніторингу. Недолік більшості досліджень - невеликий розмір когорт і залучення пацієнтів, відібраних з центрів третинної медичної допомоги, з більш важкою формою перебігу захворювання, а не із загальної популяції. У незначній кількості досліджень порівнювали рівні біомаркерів при АД з такими при інших екзематозних або атопічних станах, щоб оцінити, чи вони є специфічними показниками АД.

Маркери для прогнозу є також суперечливими, хоча високі рівні загального IgE в сироватці крові та мутації гену філаггріну схильні прогнозувати більш тяжкий і затяжний перебіг захворювання (обговорюється далі у розділі «Фактори ризику») [9, 28, 41, 42].

**Рекомендації щодо використання біомаркерів при оцінці атопічного дерматиту:**

- Для пацієнтів з підозрою на атопічний дерматит не існує специфічних біомаркерів, що могли бути рекомендовані для діагностики та / або оцінки тяжкості захворювання. (II, B)
- Моніторинг рівня IgE не рекомендований для рутинного використання при оцінці тяжкості захворювання. (II, A)

### **2.2.3. Шкали визначення тяжкості захворювання і оцінка клінічних наслідків.**

#### **Шкали оцінки тяжкості захворювання**

Було ідентифіковано двадцять вісім різних шкал для визначення тяжкості захворювання, причому без єдиного загального стандарту [43-56]. В них застосовуються різні методи, в тому числі моделі у вигляді сітки розподілу, об'єктивна оцінка особливостей та ступеню тяжкості захворювання, і деякі шкали містять суб'єктивну оцінку особливостей захворювання. Найбільш часто використовували шкали для визначення тяжкості захворювання, такі як: «Індекс SCORAD», «Оцінка індексу тяжкості екземи» (EASI), «Глобальна оцінка дослідника» (IGA), і «Шестиділянкова, шестиознакова шкала оцінки тяжкості атопічного дерматиту» (SASSAD) [43]. Ці шкали використовуються в основному в клінічних випробуваннях і рідко в клінічній практиці, оскільки вони, як правило, не призначені для цієї мети.

Розробка шкал у багатьох випадках була пов'язана з ретельним тестуванням і оцінкою наступних статистичних показників: між- та внутрішньоекспертної надійності (достовірності), валідності (структурної, змістовної та у відповідності до результатів інших вимірів), внутрішньої сумісності, реакції на зміни, і мінімальної клінічно значущої відмінності [44, 45]. Наявна література дозволяє припустити, що «Індекс SCORAD», «EASI» і «Пацієнт-орієнтована шкала оцінки тяжкості екземи» (POEM) були належним чином випробувані та валідовані, і тому їх можна використовувати у доречних випадках [44]. Варто зазначити, що «EASI» використовує об'єктивну оцінку ступеня враженості та тяжкості захворювання лікарем і, в той час як «SCORAD» містить об'єктивну оцінку лікарем ступеня враженості та тяжкості захворювання і суб'єктивну оцінку пацієнтом свербіння і порушення сну [50]. «Пацієнт-орієнтована шкала оцінки тяжкості екземи» була спеціально розроблена для вимірювання тяжкості захворювання з точки зору пацієнта і містить сім запитань, які стосуються симптомів та частоти їх прояву [43]. «Трьохелементна шкала тяжкості захворювання» (TISS) є ще однією спрощеною шкалою, яка є перспективною для майбутнього використання в клінічній практиці, проте потребує подальшої перевірки [44, 54].

Міжнародна медична спільнота визнає відсутність уніфікованості у застосуванні шкал для визначення ступеня тяжкості захворювання і докладає зусилля з метою стандартизації виявлених результатів [57]. До заходів, які здійснюються, належать, зокрема розробка базового набору достовірних показників ознак і симптомів, які можуть бути реально зареєстрованими у контрольованих дослідженнях. Такий захід спрямований на поліпшення порівнянь різних досліджень та полегшення мета-аналізів.

Оцінка ступеня тяжкості екземи <sup>1</sup>(SIGN 125)

<b>Ступінь тяжкості шкірних/фізичних проявів</b>	
Норма	Шкіра без змін, відсутні активні прояви атопічної екземи
Легкий ступінь	Наявні ділянки сухої шкіри, нечастий свербіж (з наявністю або без невеликих ділянок гіперемії)
Помірний ступінь	Наявні ділянки сухої шкіри, частий свербіж, гіперемія (з наявністю або без екскоріацій та ліхеніфікації)
Важкий ступінь	Обширні ділянки сухої шкіри, постійний свербіж, почервоніння (з або без екскоріацій, інфільтрація, ліхеніфікація, тріщини, кровоточивість, мокнуття, зміна пігментації шкіри)

### Шкали для оцінки якості життя та параметри для оцінки наслідків захворювання

Було виявлено двадцять два різних опитування, пов'язаних з АД та шкірними захворюваннями взагалі, для оцінки якості життя та інших психологічних проявів у пацієнтів з атопічним дерматитом [43, 58-66]. Ці опитування використані для оцінки впливу захворювання та наслідків лікувальних заходів, а також для порівняння із впливом інших розладів. Перед застосуванням опитування слід уважно розглянути параметри анкети, зокрема звернути увагу на валідність (зміст, структура, відповідність результатів інших вимірів, диференційованість), достовірність (повторне тестування і внутрішня узгодженість), реакцію на зміни, та мінімальну клінічно значущу відмінність [58, 60, 67, 68]. До найчастіше застосовуваних у клінічних дослідженнях шкал (анкетувань) належать: «Індекс якості життя дитини при дерматологічних захворюваннях» (CDLQI), далі «Оцінка впливу дерматиту на родину» (DFI), «Індекс якості життя при дерматологічних захворюваннях» (DLQI), «Індекс якості життя немовлят при дерматологічних захворюваннях» [43]. Проте, ці шкали зазвичай не призначені для використання у повсякденній клінічній практиці [69].

Існує потреба у подальшій розробці та перевірці шкал для практичної клінічної оцінки якості життя. Це може бути зроблено шляхом перетворення чинних шкал в коротші клінічні версії або через тестування чинних шкал у клінічній популяції. Слід зазначити, що внесення такого параметра, як оцінка пацієнтом ступеня свербіння, є критичним з огляду на його ключовий внесок у захворюваність на АД [70, 71]. Визначення показника інтенсивності свербіння може здійснюватися батьками, у випадку дітей молодшого віку, або

самостійно, в інших випадках. Такий показник у значній мірі обернено-пропорційно корелює з якістю життя [72, 73]. Коли батьків запитують про вплив захворювання на дитину, вони, як правило, в першу чергу, згадують незручності, пов'язані з свербінням, і подряпини, які виникають внаслідок цього [74]. Механізми, які лежать в основі пов'язаного з АД свербіння, залишаються неясними, і є темою багатьох активних досліджень. Порушення сну, небажання займатися повсякденними справами (у тому числі вплив на роботу або успішність в школі) і хронічний перебіг захворювання є іншими основними параметрами впливу патології, і вказують на статус пацієнта та його самопочуття загалом [69, 75, 76].

#### **Рекомендації щодо оцінки тяжкості захворювання та клінічних наслідків:**

- Для загального ведення пацієнтів з атопічним дерматитом наявні шкали оцінки тяжкості захворювання не рекомендуються для рутинної клінічної практики, оскільки вони не були, як правило, призначені для цієї мети. (II, C)
- Для загального ведення пацієнтів з атопічним дерматитом наявні шкали оцінки якості життя не рекомендуються для рутинної клінічної практики. (II, C)
- Клініцистам рекомендується ставати загальні питання пацієнту щодо наявності свербіжу, сну, вплив на повсякденну діяльність, активність хвороби, і наявні в даний час шкали можуть бути використані, якщо є потреба. (III, C)

#### **2.2.4 Супутня патологія**

До переліку загальних асоційованих/супутніх захворювань при АД, які були доведені дослідженнями, належать інші атопічні стани, а саме: харчові алергії, астма, алергічний риніт / ринокон'юнктивіт [77-84]. Деякі науковці вважають, що АД є початком «атопічного маршу», враховуючи часту появу в подальшому ще одного або більше інших атопічних станів. Проте, зв'язок інших атопічних станів з АД є складним і багатофакторним, оскільки його прогресування спостерігається не у всіх осіб. У пацієнтів, які живуть у вологому кліматі або у країнах, які розвиваються, АД може проявлятися тільки після зміни місця їх перебування та / або після початку респіраторних алергозів [85-88]. Порушення сну є поширеним і у обумовлюється, в значній мірі, вираженим свербінням, пов'язаним з АД [69, 70, 89, 90]. Сон порушується у 60% дітей з АД, зі збільшенням до 83% протягом періодів загострення [91]. Разом з хворими страждають через пробудження і інші члени родини [68]. Навіть під час клінічної ремісії, хворі на АД продемонстрували більше порушень сну, ніж здорові особи [91]. Збільшення ступеня тяжкості захворювання шкіри також впливає на настрій. Депресія спостерігається у підлітків і дорослих, які страждають на АД [92, 93]. Нещодавно було зроблене припущення щодо пов'язаних з АД порушень поведінки, наприклад, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, особливо у дітей [94, 95] Проте, поєднання не доводить причинно-наслідковий зв'язок і точний характер взаємозв'язку вимагає подальшого вивчення, у тому числі й ролі порушення сну та пов'язаної з синдромом гіперактивності з дефіцитом уваги поведінки, а також можливості

неспецифічного зв'язку з іншими хронічними захворювання в дитинстві [94]. Зв'язок раку та ожиріння з АД є непослідовним. АД не підвищує ризик раку шкіри або злоякісних пухлин внутрішніх органів, хоча деякі дані наводять на думку про більш високі рівні появи лімфом, проте нижчі рівні виникнення гліом [96-100]. Наразі недостатньо даних для того, щоб вимагати проведення спеціального скринінгу чи розробку застережень. За результатами декількох епідеміологічних досліджень АД пов'язується з ожирінням [101, 102]. Проте, випадки АД були зареєстровані і у осіб низького зросту та при слабкому зрості, особливо у дітей, які страждають від тяжких форм захворювання шкіри [103-106].

Рекомендації стосовно оцінки клінічного зв'язку atopічного дерматиту з іншими захворюваннями базуються на основі колективного консенсусу, оскільки не існує якісних, переконливих доказів, які б показували, що проведення скринінгу цих станів призводить до поліпшення результатів лікування пацієнтів. Повідомлення про переваги застосування інтегрованого, клінічного підходу до надання медичної допомоги пацієнтам з АД та супутніми патологіями обмежуються, головним чином, декількома звітами з клінічної практики [107 108].

#### **Рекомендації щодо оцінки супутніх станів atopічного дерматиту:**

- Лікарі повинні знати і оцінити стани, пов'язані з АД - таких, як риніт / ринокон'юнктивіт, астма, харчова алергія, порушення сну, депресія та інші нейропсихічні розлади; рекомендується обговорювати їх з пацієнтом, як частину плану лікування, коли це необхідно. (I, II, C)
- Інтегрований міждисциплінарний підхід по догляду може бути важливим і пропонується для пацієнтів з atopічним дерматитом, які звертаються із загальними супутніми станами. (III, C)

#### **2.2.5. Фактори ризику розвитку хвороби**

До факторів ризику, які послідовним та переконливим чином пов'язані з виникненням atopічного дерматиту, належать: 1) atopія у сімейному анамнезі і 2) мутації з втратою функції гену філаггріну (FLG). Приблизно 70% хворих на АД мають позитивний сімейний анамнез atopічних захворювань [109]. Шанс виникнення АД є у 2-3 рази вищим у дітей, один із батьків яких має atopічні захворювання, і він зростає у 3- 5 разів, якщо обидва батьки мають atopії [110, 111]. Наявність АД у материнському анамнезі є, можливо, більш прогностичним фактором [112]. Ген FLG кодує профілаггрін, який розпадається на мономери філаггріну, і ці білки відіграють ключові ролі у завершальній стадії диференціювання епідермісу і утворення шкірного бар'єру, в тому числі рогового шару. Продукти розпаду філаггріну є частиною природного зволожуючого фактора, який сприяє гідратації епідермісу та здійсненню бар'єрної функції. Мутації FLG призводять до ризику раннього початку АД та більш тяжкої хронічної форми захворювання [113, 114, 112]. Вони також призводять до збільшення схильності до герпетиформної екземи. Наявність різних дефектів FLG у різних етнічних популяціях з АД, вказує на їх

важливість у патогенезі. Проте, значна кількість пацієнтів з АД не мають відомі мутації FLG, і, навпаки, у близько 40% людей з мутаціями FLG АД не розвивається [113].

Тип пологів (вагінальні, шляхом кесарського розтину) не впливає на ймовірність розвитку АД [115]. Збільшена вага при народженні може бути фактором ризику розвитку хвороби, проте значення цього показника, швидше за все, невелике, оскільки результати досліджень були суперечливими, причому деякі з них показали негативний зв'язок [116-118].

У той час як у пацієнтів з atopічним дерматитом часто спостерігається сенсibiliзація на певні продукти харчування, регулювання часу споживання твердої їжі та утримання від алергенних продуктів не змінює ризик виникнення АД [119]. Більшість досліджень стосовно модифікації материнського та дитячого харчування не показують її захисний ефект, хоча недавно опубліковані дослідження, пов'язані з гідролізованими сумішами і пробіотичними добавками, вказують на те, що ці підходи можуть мати позитивний ефект у запобіганні розвитку захворювання у деяких дітей з групи високого ризику, яких годують не лише груддю [120-125]. Але в даний час, немає достатніх доказів, щоб рекомендувати конкретні дієтичні або інші заходи, які були б ефективними для первинної профілактики АД. Грудне вигодовування протягом перших 6 місяців життя рекомендується з огляду на інші його переваги для дитини і матері (наприклад, зв'язок, пасивний імунітет).

Відсутні узгоджені результати, які б давали підстави припустити вплив статі на ризик АД, але належність до негроїдної раси дійсно підвищує ризик [126]. Більш високий рівень освіти батьків є фактором ризику захворювання, проте вплив соціально-економічного статусу є незрозумілим [126, 127]. Попередні дослідження виявили більш високий ризик АД у верствах, вищих за своїм соціально-економічним статусом, але більш пізні дослідження не підтвердили ці результати [128, 129]. Проживання у міській місцевості, ймовірно, збільшує ризик atopічного дерматиту, але результати досліджень, в яких здійснювались спроби визначити причинні чинники навколишнього середовища, не є остаточними [130]. Перебування в дитячому садку/яслях може вплинути на ризик розвитку АД, але перш, ніж зробити подальші висновки, потрібні дослідження, у яких був би запропонований кращий контроль провокуючих факторів [126, 131].

Ефект впливу домашніх тварин неясний, причому існують суперечливі дані [132-134]. Результати двох недавніх досліджень показали, що у власників саме котів, а не собак, посилюється ефект мутацій гену філаггріну, сприяючи розвитку АД [135, 136]. У той час як пацієнти з atopічним дерматитом часто є чутливими до кліщів домашнього пилу, переконливі докази стосовно ефективності стратегії уникнення дії кліщів для запобігання atopічного дерматиту відсутні [137, 138]. Результати найбільш недавнього систематичного огляду стосовно впливу мікробних чинників в ранньому віці вказують на те, що вплив ендотоксинів, сільськогосподарських тварин і собак може захистити від АД [139]. Споживання непастеризованого молока, а також надбані

гельмінтози можуть мати захисне значення, але застосовувати такі заходи не рекомендується у зв'язку з потенційним ризиком для здоров'я.

Жодні остаточні висновки не можуть бути зроблені щодо впливу антибіотиків у ранньому віці та ризику АД [85, 140, 141]. Хоча результати досліджень є суперечливими, особисте і пасивне куріння не мають значного впливу на розвиток АД [142-145]; однак, куріння шкідливе для тих, хто страждає на астму, і має багато інших негативних для здоров'я ризиків.

### **3. ЛІКУВАННЯ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ**

*Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis). European Dermatology Forum. 2014*

#### **3.1. Стратегія уникнення контакту з провокуючими чинниками**

Багато пацієнтів впадають у відчай, коли чують від своїх лікарів, що АД – «невиліковне» захворювання. Важливо пояснити різницю між генетичною схильністю до гіперчутливої і сухої шкіри, яку не можна «вилікувати» нині, та гострими екзематозним ураженнями шкіри, які добре піддаються лікуванню і зникають. Виявлення окремих провокуючих чинників має вирішальне значення в лікуванні АД і їх уникнення сприяє подовженню фаз ремісії або повному зникненню симптомів.

У рекомендаціях щодо уникнення провокуючих чинників потрібно розрізняти первинні, вторинні та третинні заходи профілактики. Провокуючі чинники потрібно поділяти на специфічні та неспецифічні.

##### **3.1.1. Неспецифічні провокуючі чинники**

Численні чинники і речовини з довкілля можуть викликати подразнення чутливої шкіри пацієнтів з АД і сприяти загостренню екземи. Це можуть бути фізичні або механічні подразники (наприклад, вовна), хімічні (кислоти, відбілювачі, розчинники, вода) та біологічні (мікроорганізми) в природі. Інформація щодо неспецифічних подразників і їх ролі в загостренні екземи є вирішальною передумовою довгострокового лікування пацієнтів з АД. Потрібно також обговорити з пацієнтом питання відповідного догляду за шкірою, гігієни одягу (див. також «Просвітня програма, школа екземи»).

Варто зазначити негативні наслідки дії забруднювачів повітря, таких як тютюновий дим і леткі органічні сполуки в приміщеннях та вихлопні гази назовні, на виникнення та перебіг АД. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень вплив хімічних речовин, таких як формальдегіди, які накопичуються в приміщеннях, посилює порушення бар'єрної функції шкіри (Eberlein та ін., 1998 року.); доведено, що суміш летких органічних речовин збільшує інтенсивність реакцій після проведення шкірної проби на аероалергени у хворих з АД (Huss-Marp та ін., 2007).

Було показано, що вплив вихлопних газів пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку АД у дітей дошкільного віку (Krämer та ін. 1999, Morgenstern та ін., 2008).



Вплив тютюнового диму за показниками котиніну / креатиніну в сечі пов'язується зі значно підвищеним ризиком розвитку atopічної екземи, особливо вираженим у дітей, чії батьки мають atopічні захворювання в анамнезі (Krämer та ін., 2004). Стратегії уникнення дітьми впливу тютюнового диму та вихлопних газів подаються у недавній S3 настанові щодо первинної профілактики atopії в Німеччині (Schäfer та ін. 2004, Muche- Borowski та ін. 2010).

Деякі харчові інгредієнти, такі як алкоголь, добавки та вазоактивні аміни, можуть також викликати загострення екземи (Vieluf та ін., 1999) (див також «Харчова алергія»).

### **3.1.2. Уникнення специфічних алергенів**

#### ***Аероаллергени***

Було доведено, що аероаллергени викликають екзематозні ураження шкіри. У досить великого відсотка хворих з АД (30-50%) нашкірні аплікаційні проби на atopію виявляються позитивним (30-50%) (Darsow та ін., 1999). Найбільш поширені повітряні алергени, які викликають АД, походять від таких видів кліщів з домашнього пилу, як *Dermatophagoides pteronyssinus* і *D. farinae*.

Також вплив цвілі у вологому приміщенні пов'язується з підвищеним ризиком Ад (Schäfer та ін., 2004). Пилові кліщі живуть у складній екосистемі, складовими якої є вологість повітря, температура органічний матеріал. Вони супроводжують людей і найчастіше знаходяться в пилу від матраців та на підлозі спальні. Звичне прибирання незначно зменшує кількість алергенів, які продукуються кліщами домашнього пилу у кімнаті. Накладання чохла на матраци та постільні речі захищає людей від кліщів, які містяться в матрацах. Існують також кліщезахисні піжами («протиекземні комбінезони»).

В результаті деяких досліджень чітко показано користь від стратегії уникнення дії кліщів домашнього пилу для покращення стану хворих з АД (Tan та ін. 1996).

Реабілітаційні програми у середовищах без кліщів, як-то, альпійський клімат, призводять до значного і довгострокового поліпшення перебігу АД (див. також «Клімат терапія») (Vocks 1994, Engst, 2000, Eberlein 2009).

Пилок рослин також може викликати загострення АД у дітей дошкільного віку, як було показано в когортному дослідженні випадок-контроль (Krämer та ін., 2005). У повсякденному житті важко уникнути дії пилку в більшості країн Європи, за винятком, випадків застосування у приміщенні кондиціонерів з фільтрами для пилку. На великій висоті в умовах гірського клімату кількість пилку в повітрі є, як правило, нижчою, ніж у середньому на житлових територіях.

#### ***Епітелій тварин***

Багато пацієнтів вже знають, що контакт з тваринами призводить до погіршення шкірних симптомів перебігу захворювання.

У той час як раніше уникнення контакту з тваринами було центральним елементом рекомендацій щодо первинної профілактики atopії, нині така стратегія дещо видозмінена: більшістю авторів вплив котячого епітелію

розглядається як фактор ризику, тож його слід уникати, проте не існує доказів того, що собаки збільшують ризик АД у дітей. Як тільки у пацієнта виникає алергія на домашніх тварин, уникнення контакту з ними є абсолютно необхідним. Немає доказів того, контакт з тваринами має профілактичний ефект щодо попередження АД серед здорового населення.

#### **Рекомендації щодо харчування**

Дивіться розділ 3.2 «Харчові алергени»

#### **Одяг та текстильні матеріали**

Застосування одягу з гладеньких тканин та уникнення тканин і волокон, які викликають подразнення, має важливе значення для профілактики первинного подразнення шкіри. Потрібно уникати занадто закритого одягу, який викликає відчуття розігрівання.

Було встановлено, що проколювання вух у ранньому віці та використання нікель-містких ювелірних виробів пов'язане зі значним підвищенням ризику контактної алергії на нікель у маленьких дівчаток (Kunz та ін. 1990).

Під час індивідуального консультування повинні даватися спеціальні рекомендації стосовно вибору професії. Існує загальна думка, що пацієнтам з АД потрібно уникати професій, пов'язаних зі значною шкодою для шкіри або контактом з сильними сенсibiliзаторами (Diepgen та ін., 2000).

#### **Рекомендації:**

Існують деякі докази того, що стратегії уникнення кліщів домашнього пилу, особливо за рахунок застосування чохла, можуть зменшити вміст кліщів та алергенів у домашньому пилу в повітрі приміщень, і таким чином поліпшити перебіг АД. Останнє є спірним, оскільки деякі РКД не підтвердили цей ефект (2b, B).

Є докази того, що уникнення контакту з кліщами домашнього пилу і перебування в умовах високогірного альпійського клімату може принести користь пацієнтам, які страждають на АД (2b, 3b, B).

Існує обґрунтування для використання захисного одягу (протиелектричні комбінезони), хоча дослідження хорошої якості відсутні (-, D).

Навесні та влітку вплив пилку може загострити перебіг АД на відкритих ділянках шкіри; рекомендуються заходи щодо уникнення впливу пилку (-, D).

При позитивних аплікаційних шкірних тестах слід уникати контакту з відповідними алергенами (-, D).

### **3.2. Харчові алергени**

До переліку харчових алергенів, які найчастіше викликають АД або спричиняють його загострення у дітей, належать коров'яче молоко, курячі яйця, вироби з пшениці, сої, горіхи та арахіс (Werfel, 2004). У старших дітей, підлітків та дорослих до уваги потрібно брати харчові алергії, пов'язані з пилком (Breuer, 2004, Reekers 1999).

У пацієнтів з АД описують **різні типи клінічних реакцій** на їжу: ранні реакції, такі як кропив'янка, шлунково-кишкові розлади та симптоми з боку органів дихання, які виникають впродовж 120 хвилин після попадання

алергенів в організм. Віддалені реакції проявляються у вигляді екзематозних вражень, які виникають через 2-48 годин або декілька днів. Після споживання їжі, близько 50% дітей з АД, які реагують на їжу, показали безпосередні або відстрочені реакції і 15% - погіршення перебігу тільки екземи (Breuer та ін., 2004). Особистий анамнез часто не допомагає передбачити віддалені реакції на їжу. Прогностичність позитивного результату складає тільки 30% у порівнянні з 80% щодо передбачення ранніх реакцій.

**Сенсибілізаційні реакції на їжу** можуть бути ідентифіковані шляхом проб *in vivo* (прик-тест та внутрішкірна ін'єкційна проба) та тестів *in vitro* (специфічний IgE в сироватці). Крім того, аплікаційна шкірна проба довела свою корисність для вивчення віддалених реакцій шкіри на їжу. Тести *in vitro* цінні у випадках неможливості внутрішньошкірних ін'єкційних проб (дермографізм чи гіпореактивність, викликана впливом УФ або препаратів, наявність екзематозних вражень на місці проведення проби, відсутність комплайенсу щодо проведення шкірних ін'єкційних проб у маленьких дітей, і т.д.). Крім того, визначення специфічного IgE до харчових алергенів дає кращі кількісні дані для визначення ступеня сенсибілізації, що допомагає оцінити ймовірність ризику клінічної реакції (хоча точні моменти прийняття клінічних рішень недоступні), і це дає можливість здійснити тест на окремі рекомбінантні алергени, що може мати більшу діагностичну специфічність, ніж тестування харчовими екстрактами для деяких продуктів (наприклад, омега-5-гліадін при алергії на пшеницю, Gly m 4 при пов'язаній з пилком алергії на сою).

**Аплікаційні нашкірні проби (АНП)** на атопію здійснюються із застосуванням саморобного харчового матеріалу, який наноситься на спину за допомогою великих тестових ячей на 48-72 годин. Харчові АНП є не стандартизованими для повсякденного використання (Turjanmaa та ін., 2006). На даний час АНП продемонстрували поліпшення точності шкірних проб в діагностиці алергії на коров'яче молоко, яйця, крупи і арахіс у хворих з АД (Isolauri та ін., 1996, Majamaa та ін., 1999, Darsow та ін., 2000, Niggemann та ін., 2001, Roehr та ін. 2001, Strömberg, 2002, Seidenari та ін. 2003). У той час як реакції гіперчутливості негайного типу пов'язані з позитивними шкірними ін'єкційними пробами, віддалені реакції асоціюються з позитивними АНП. Однак харчові провокаційні проби не замінюють АНП (Mehl та ін., 2006).

**Подвійна сліпа плацебо-контрольована харчова провокація (DBPCFC)** вважається золотим стандартом для діагностики харчової алергії (Bindslev-Jensen, 2001). Як зазначено у нещодавньому положенні Європейської академії алергології та клінічної імунології, при АД обов'язковим є визначення віддаленої реакції після 24 або 48 годин (Werfel та ін., 2007). Провокаційні тести на основі багаторазового впливу харчового продукту дозволяють оцінювати віддалені несприятливі реакції. (Isolauri та ін., 1996, Majamaa та ін., 1999, Strömberg, 2002 року, Seidenari та ін., 2003). Основним недоліком є те, що вони не дають можливість виключати плацебо реакції та / або випадковий вплив інших провокуючих АД чинників під час тривалого періоду провокації. На жаль, досі вплив заходів, пов'язаних з

харчуванням, на перебіг atopічного дерматиту вивчався лише в декількох контрольованих дослідженнях. В ході систематичного огляду (Hoare та ін., 2000) виявлено вісім рандомізованих контрольованих досліджень стосовно впливу вилучення харчових продуктів з раціону на перебіг atopічної екземи, результати яких були узагальнені наступним чином:

- Вилучення харчових продуктів з раціону під час клінічного дослідження є непростим для виконання завданням навіть при наявності мотивації.
- Відсоток осіб, які відсіюються під час досліджень, пов'язаних з АД, є особливо високим у випадку вивчення впливу харчових чинників.
- Не існує переконливих доказів того, що дієта із виключенням з раціону курячих яєць та молока є корисною загалом у невідібраних групах пацієнтів з atopічним дерматитом.
- Не існує доказів щодо користі застосування дієти з вилученням одного або кількох продуктів харчування у хворих з atopічним дерматитом.

За результатами нещодавно опублікованого систематичного огляду визначене одне проспективне контрольоване дослідження, яке підтримує ідею прямого вилучення (у цьому дослідженні: яєць) з харчування як корисну для покращання перебігу АД у чутливих пацієнтів з клінічними симптомами, які виникають після споживання яєць (Bath- Nextal та ін., 2009).

#### **Рекомендації:**

Пацієнти з помірною та важкою формами перебігу АД повинні дотримуватися дієти з вилученням продуктів, які викликають ранні або віддалені клінічні реакції при контрольованих пероральних провокаційних пробах (2b, B).

### **3.3. Базове лікування порушеної бар'єрної функції шкіри, емолієнти та догляд за шкірою**

Суха шкіра є одним з основних симптомів АД, який фігурує у визначенні захворювання. В даний час існують наукові докази, отримані в результаті досліджень на людях і мишах, про генетично залежні аномалії шкірного бар'єру, які сприяють проникненню алергенів крізь шкіру з підвищеною схильністю до подразнення з подальшим її запаленням. Нестача філаггріну є найкраще вивченим порушенням, яке призводить до дефіциту дрібних молекул, які зв'язують воду в результаті фізіологічного катаболізму філаггріну (Palmer та ін., 2006). Крім того, нестача міжклітинних ліпідів у роговому шарі та неадекватне співвідношення між сполуками (холестерин, жирні кислоти, кераміди) посилює трансепідермальну втрату вологи, спричиняючи епідермальні мікро-тріщини. Руйнування бар'єру призводить до запалення, і важливим проміжним кроком є порушення балансу між протеазою і антипротеазою (Briot та ін., 2009).

#### **3.3.1. Очищення шкіри та ванни**

Шкіра повинна ретельно очищуватись від кірочок, і у разі бактеріальної суперінфекції потрібно механічно усувати бактеріальні забруднення, проте

робити це слід м'яко і обережно. Можуть використовуватися різні галенові форми очищаючих засобів з або без антисептиків (тривалість дії антисептиків дуже обмежена, тож, механічне очищення є, ймовірно, більш важливим) та з неподразнюючим і гіпоалергенним складом (синтетичні миючі речовини, водні розчини). У дітей цю першу стадію очищення ніжної шкіри легше здійснювати, міняючи підгузки на матраці, а не безпосередньо у ванній. Подальше очищення з наступним швидким ополіскуванням здійснюється у ванні (27-30 ° С). Короткотривала ванна (всього 5 хвилин) і використання олії для ванни (2 останні хвилини купання) спрямовані на недопущення епідермального зневоднення. Місцеві пом'якшувальні засоби (емолієнти) переважно застосовуються безпосередньо після ванни або душу, після дбайливого витирання, коли шкіра залишається злегка вологою.

### **3.3.2. Пом'якшувальна терапія**

Безпосереднє нанесення пом'якшувальних засобів на запалену шкіру погано переноситься і краще підходить в першу чергу для лікування гострих спалахів. Пом'якшувальні засоби є основою підтримуючої терапії. Зволоження шкіри зазвичай здійснюється щонайменше двічі на день шляхом застосування зволожувачів на гідрофільній основі, наприклад, 5% сечовини. Також рекомендується застосування захисних мазей, олій для ванни, гелів для душу, емульсій або міцелярних розчинів, які підсилюють ефект бар'єру. Висока вартість пом'якшувальних засобів лікування з низьким вмістом контактних алергенів часто є стримуючим фактором для їх використання, оскільки вони відпускаються без рецепта (за винятком Фінляндії, де вони відпускаються за рецептом і їх вартість зазвичай відшкодовується) і необхідна для застосування кількість є, зазвичай, досить великою (150-200 г на тиждень у маленьких дітей, до 500 г у дорослих).

Краще розуміння молекулярних та біохімічних процесів, які спостерігаються в шкірі при АД, диктує необхідність забезпечення доступності препаратів місцевої дії для поліпшення захисної функції шкіри. Доказова база щодо використання пом'якшувальних засобів є досить обмеженою (Breternitz та ін., 2008).

### **3.3.3. Складники та можливі ризики застосування пом'якшувальних засобів**

Гліцерин переноситься краще (за рахунок менш пекучого ефекту), ніж сечовина плюс хлорид натрію (Loden та ін., 2002). Як правило, рекомендується наносити пом'якшувальні засоби відразу ж після купання і обережного витирання.

Пропіленгліколь викликає подразнення у дітей до двох років, і тому його не слід використовувати в цій віковій категорії. Існують докази того, що значне профілактичне застосування у великих кількостях пом'якшувальних засобів зі вмістом алергенів, таких як арахіс (Lack та ін., 2003) або овес (Boussault та ін., 2007), може збільшити ризик сенсibiliзації шкіри та виникнення алергії. Потрібно використовувати лише пом'якшувальні препарати, без білкових

алергенів і гаптенів (засоби, які викликають контактну алергію), особливо в найбільш вразливій віковій категорії до двох років.

Використання лише пом'якшувальних засобів без достатньої місцевої протизапальної терапії пов'язується зі значним ризиком поширення бактеріальної та вірусної інфекції, який є вже збільшеним у хворих з АД (Wollenberg та ін., 2003).

#### **Докази ефективності:**

Деякі емолієнти можуть поліпшувати бар'єрну функцію шкіри при атопії і зменшувати сприйнятливість до подразників. В результаті порівняльного дослідження із застосуванням крему зі вмістом гліцерину та плацебо, Loden та ін. (1999) виявили тривале поліпшення в обох групах, що вказує на важливість використання пом'якшувальних засобів при АД. Результати іншого дослідження з участю дорослих, які страждають на АД, свідчать про ефект кокосової олії на носійство золотистого стафілокока (Verallo- Rowell та ін., 2008).

#### **Докази ефекту зниження потреби в стероїдах**

##### *1. Короткостроковий ефект (3-6 тижні)*

Кілька досліджень з участю дітей (наприклад, Grimalt та ін 2007; Szczepanowska та ін., 2008) та одне зі змішаною участю дітей і дорослих (Eberlein та ін., 2008), показали, мінливі, проте переконливі докази короткострокового ефекту зниження потреби в стероїдах при легкій та помірній формах перебігу АД.

##### *2. Тривала підтримуюча терапія*

Забезпечення стабільного стану може досягатися за допомогою застосування емолієнтів двічі на тиждень або частіше в підгрупі пацієнтів після індукції ремісії із застосуванням місцевих кортикостероїдів. В кількох дослідженнях отримані зіставні результати щодо застосування переривчастої терапії з використанням емолієнтів і часу рецидиву при аналогічних дизайнах дослідження у дорослих і дітей (Berth-Jones та ін., 2003; Glazenburg та ін., 2007).

Схеми основної/підтримуючої терапії чекають на перевірку на основі системних та кокранівських оглядів.

#### **Рекомендації:**

Емолієнти слід призначати в адекватних кількостях, і вони повинні використовуватися довільно і часто, наприклад, пом'яшувальний крем/мазь мінімум 250 г на тиждень. Також слід застосовувати пом'якшувальні олії для ванн і замінники мила. У зимовий час мають переважати ліпідні складники (3b, C).

Регулярне використання емолієнтів забезпечує коротко- і довгостроковий ефект зниження потреби у стероїдах при легкій та помірній формі АД. Перш потрібно стимулювати ремісію із застосуванням місцевих кортикостероїдів. (2a, B).

Швидкий прогрес у напрямку кращого розуміння молекулярних та біохімічних процесів, сприятливих для АД, диктує необхідність забезпечення доступу до науково обґрунтованих місцевих засобів для поліпшення бар'єрної

функції, що дійсно відповідає лікуванню, спрямованому на етіологію цієї хвороби, а не такому, яке зводиться лише до симптоматики (4 D).

*SIGN 125. Management of atopic eczema in primary care. 2011*

**Ефективність емолієнтів**

Емолієнти пом'якшують шкіру, сприяють відновленню порушеної бар'єрної функції епідермісу, зменшують свербіж при сухій шкірі,<sup>18</sup> підвищують ефективність місцевого застосування кортикостероїдів<sup>19,20</sup> і поліпшують дію стероїдів.<sup>21</sup> Емолієнти відновлюють природний шкірне сало, якого при АД не вистачає, і яке необхідне як для запобігання проникнення через шкіру подразнюючих речовин, інфекційних чинників та алергенів, так і втрати вологи.

1-  
1+

Хоча довготривале застосування пом'якшувальних засобів вважається основою лікування АД, систематичний огляд, проведений у 2000 році не виявив якісних клінічно значущих доказів на підтримку монотерапії із застосуванням пом'якшувальних засобів.<sup>22</sup>

1+++

У клінічних рекомендаціях для дітей, які є застосовними і для дорослих, експерти підтримують використання емолієнтів у лікуванні АД з метою усунення дефектного бар'єру шкіри. Вони рекомендують медикам пропонувати широкий спектр емолієнтів, що дозволяє вибрати найбільш придатні для пацієнта, а також часто переглядати приписи.<sup>1</sup>

4

**С** | **При лікуванні пацієнтів з АД слід постійно застосовувати пом'якшувальні засоби.**

- ✓ Для оптимізації дотримання схеми лікування із застосуванням емолієнтів можна використовувати креми, лосьйони, мазі або їх поєднання, залежно від вибору пацієнта. Рецепти повинні регулярно переглядатися.
- ✓ Пацієнти та їхні батьки / особи, які опікуються дітьми, повинні бути поінформовані про необхідність регулярного нанесення емолієнтів на суху шкіру та екзематозні ділянки, навіть якщо екзема не прогресує.

У таблиці 4 подаються види наявних пом'якшувальних засобів<sup>1</sup>. Деякі засоби призначені для заміни звичних продуктів для приймання ванни та душу, які можуть посилювати сухість шкіри, або викликати її подразнення у осіб з АД.

### Типи пом'якшувальних засобів (емолієнтів)<sup>1</sup>

Тип	Характеристика
Пом'якшувальні креми та мазі	Ці засоби залишаються на шкірі після нанесення. Креми вбираються шкірою швидше за мазі.
Пом'якшувальні замітники мила	Ці засоби містять пом'якшувальні складники з дуже м'якими емульгаторами. Вони використовуються замість мила та інших миючих засобів.
Пом'якшувальні напівдисперсійні олії для ванни	Містять олії та емульгатори, які розсіюють олію у воді. Таке поєднання забезпечує очищаючу дію при ніжному втиранні у шкіру.
Недисперсійні пом'якшувальні олії для ванни	Містять олії без емульгаторів. Такі олії утворюють шар на поверхні води, який зберігається на шкірі при виході з ванни.
Допоміжні пом'якшувальні засоби	Деякі пом'якшувальні засоби містять додаткові протисвербіжні та антисептичні складники.

#### **Методика застосування**

Не існує доказової бази щодо частоти застосування емолієнтів та найбільш прийнятних методів застосування. Порядок застосування емолієнтів та місцевих кортикостероїдів, коли вони одночасно входять до схеми лікування, також не підкріплений відповідними доказами. У додатку 2 запропоновані дози емолієнтів, які рекомендується застосовувати впродовж тижня.

Наступні слушні практичні поради базуються на клінічному досвіді членів групи, які приймали участь у розробці настанови.

- ✓
  - Потрібно рекомендувати пацієнтам застосовувати емолієнти рясно і часто (принаймні, 2-4 раз на день). Особливо важливо використовувати емолієнти під час або після купання.
  - Потрібно виписувати достатню кількість емолієнтів.
  - Пом'якшувальні засоби слід накладати легенько по ходу росту волосків на шкірі, щоб запобігти накопиченню біля коренів, оскільки це може викликати фолікуліт.
  - Пом'якшувальні засоби можуть бути забруднені бактеріями. Використання дозаторів зводить до мінімуму ризик мікробного



забруднення. Якщо пом'якшувальні засоби знаходяться у баночці, необхідну кількість виймають за допомогою чистої ложки або шпателя. Не слід набирати засіб пальцями та ділитися ним з іншими.

### 3.4. Застосування топічних кортикостероїдів

#### 3.4.1. Активність топічних кортикостероїдів

Залежно від активності дії (тобто ефективності у зменшенні запалення) топічні кортикостероїди (ТКС) діляться на чотири категорії: м'які, помірні, сильні та дуже сильні.<sup>9</sup> Активність кортикостероїдів залежить від низки факторів, в тому числі і від унікальних властивостей кортикостероїдних компонентів, лікарської форми та здатності проникати в шкіру. Активність топічних кортикостероїдів не просто зводиться до концентрації. Британський Національний формуляр окреслює коло наявних сполук та лікарських форм.<sup>9</sup> Не існує якісних доказів, які б сприяли вибору щодо активності місцевих кортикостероїдів у лікуванні атопічної екземи.

У настанові NICE щодо лікування атопічної екземи у дітей запропоновано покроковий/здовоєний підхід, поєднання ТКС зі ступенем тяжкості екземи: застосування ТКС м'якої дії при легких формах хвороби, ТКС помірної дії при помірному перебігу та сильних ТКС для короткострокового використання при тяжких формах АД.<sup>1</sup> 4

- ✓ При виборі активності ТКС слід враховувати вік пацієнта, локалізацію та ступінь запалення шкіри. Для таких чутливих ділянок шкіри, як обличчя та згини, підходять тільки препарати м'якої або помірної дії. На обличчі, особливо у дітей, доцільно починати з препаратів м'якої дії.

*Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. AAD - American Academy of Dermatology. 2014*

Таблиця 4

#### Відносна активність топічних кортикостероїдів

Клас	Препарат	Лікарські форми	Дозування (%)
<b>I. Препарати дуже сильної дії</b>	підсилений бетаметазону дипропіонат	мазь	0,05
	клобетазолу пропіонат	крем, піна, мазь	0,05
	дифлоразондіацетат	мазь	0,05
	галобетазолу пропіонат	крем, мазь	0,05
<b>II.</b>	амцинонід (Amcinonide)	крем, лосьйон,	0,1

<b>Високоактивні препарати</b>		мазь	
	підсилений бетаметазону дипропіонат	крем	0,05
	бетаметазону дипропіонат	крем, піна, мазь, розчин	0,05
	дезоксиметазон	крем, мазь	0,25
	дезоксиметазон	гель	0,05
	дифлоразондіацетат	крем	0,05
	флуоцинонід(flucinonide)	крем, гель, мазь, розчин	0,05
	галцинонід (halcinonide)	крем, мазь	0,1
	мометазону фууроат (mometasonefuroate)	мазь	0,1
	триамцинолону ацетонід	крем, мазь	0,5
<b>III-IV. Препарати середньої сили дії</b>	бетаметазону валерат	крем, піна, лосьйон, мазь	0,1
	клокортолону півалат	крем	0,1
	дезоксиметазон	крем	0,05
	флуоцинолону ацетонід	крем, мазь	0,025
	флурандренолід	крем, мазь	0,05
	флутіказону пропіонат	крем	0,05
	флутіказону пропіонат	мазь	0,005
	мометазону фууроат (mometasonefuroate)	крем	0,1
<b>V. Препарати слабкої – середньої сили дії</b>	гідрокортизону бутират	крем, мазь, розчин	0,1
	гідрокортизону пробутат	крем	0,1
	гідрокортизону валерат	крем, мазь	0,2
	преднікарбат	крем	0,1
<b>VI. Препарати слабкої сили дії</b>	алклометазону дипропіонат	крем, мазь	0,05
	дезонід	крем, гель, піна, мазь	0,05
	флуоцинолону ацетонід	крем, розчин	0,01
<b>VII. Препарати найнижчої активності</b>	дексаметазон	крем	0,1
	гідрокортизон	крем, лосьйон, мазь, розчин	0,25, 0,5, 1

гідрокортизону ацетат	крем, мазь	0,5-1
-----------------------	------------	-------

**Коментар робочої групи:** Робоча група вважає за доцільне викласти Європейську класифікацію ТГКС за класами активності як найбільш вживанну в практиці українських спеціалістів.

Таблиця 5

### Європейська класифікація ТГКС за класами активності

Клас ТГКС	Міжнародні непатентовані назви (INN)
Дуже сильні (IV)	Клобетазолу пропіонат
Сильні (III)	Метилпреднізолону ацепонат · Преднікарбат · Гідрокортизону-17 бутират · Флютиказону пропіонат · Мометазону фууроат · Бетаметазону валерат · Флуцинонід · Гальцинонід
Помірно сильні (II)	· Флуоцинолону ацетонід · Тріамцинолону ацетонід · Алклометазону дипропіонат
Слабкі (I)	· Дексаметазон · Преднізолон · Гідрокортизон · Гідрокортизону ацетат

#### *SIGN 125. Management of atopic eczema in primary care. 2011*

#### **3.4.2. Ефективність**

За результатами системного огляду рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) визначені 83 ТКС, які використовуються при АД. Дослідження, як правило, тривали менше одного місяця і були поганої методологічної якості. Був використаний широкий спектр показників результатів лікування. Хоча результати досліджень не можна об'єднати, у випадках, де повідомлялося про результати, спостерігалися значні позитивні ефекти лікування у порівнянні із застосуванням плацебо.<sup>22</sup> 1<sup>++</sup>

Не було виявлено всебічних доказів щодо порівняння різних ТКС з точки зору ефективності.

Було показано, що продовження застосування пом'якшувальних засобів під час лікування ТКС поліпшує результати лікування (див розділ 3.1).<sup>19,20</sup> 1<sup>+</sup>

**А** | **Пацієнтам слід рекомендувати продовжувати застосовувати пом'якшувальні засоби під час лікування ТКС**

**Порівняння застосування препаратів один раз і двічі на день**

У систематичному огляді 10 РКД розглядалися випадки застосування ТКС від помірної до сильної дії у пацієнтів з помірними - тяжкими формами перебігу екземи, щоб оцінити оптимальну частоту застосування. Щоденне використання ТКС було ефективним один раз і двічі на день, причому без чітких доказів, що застосування двічі на день має будь-які значні клінічні переваги. Методологічна якість більшості досліджень вважалася слабкою з огляду на погане маскування, недостатню рандомізацію і малу кількість учасників.<sup>2</sup> 1<sup>++</sup>

**В** | **Потрібно рекомендувати пацієнтам застосовувати місцеві кортикостероїди один раз на день.**

- ✓ При неадекватній відповіді на застосування один раз на день, частота повинна бути збільшена до двох раз.

**Підтримуюча терапія**

Хоча постійно застосовувати ТКС небажано через ризик місцевих і системних побічних ефектів, не існує доказів на підтримку конкретної стратегії лікування із застосуванням ТКС щодо максимальної тривалості безперервного застосування та частоти повторення.

Результати трьох РКД свідчать про те, що додавання ТКС двічі на тиждень до схеми лікування із застосуванням пом'якшувальних засобів після стабілізації перебігу АД зменшує частоту рецидивів.

У дорослих та дітей з АД, які одержували (до 48 тижнів) флутиказону пропіонат (0,05%) у вигляді крему два рази на тиждень впродовж тривалого терміну разом з регулярним щоденним прийомом пом'якшувальних засобів, спостерігалася у 7,7 рази менша ймовірність (95% ДІ (довірчий інтервал) 4,6 до 12,8,  $p < 0,001$ ) рецидивів АД, ніж у пацієнтів, які з переривами отримували крем з інертними засобами та пом'якшуючі засоби щоденно.<sup>23</sup> 1<sup>+</sup>

У великому багатоцентровому клінічному дослідженні ( $n = 295$ ) за участю дорослих з помірними – важкими формами АД місцеве застосування флутиказону пропіонату як підтримуючої терапії разом з пом'якшувальними засобами два послідовних вечори на тиждень, супроводжувалося зниженням частоти рецидивів. У пацієнтів, які застосовували крем флутиказону пропіонат (0,05%) у 5,8 разів рідше (95% ДІ 3,1 до 10,8,  $p < 0,001$ ) спостерігалися рецидиви протягом 16 тижнів спостереження, ніж у тих, які використовували 1<sup>+</sup>

пом'якшувальні засоби і плацебо. У тих, хто використовував мазь флутиказону пропіонат (0,005%) у 1,9 рази менше (95% ДІ від 1,2 до 3,2,  $p = 0,010$ ) спостерігалися рецидиви у порівнянні з пацієнтами, яким призначалися пом'якшувальні засоби плюс плацебо.<sup>24</sup>

У великому РКД (N= 249) у хворих підлітків і дорослих з помірними – важкими формами atopічної екземи було продемонстровано, що пацієнти, які отримували терапію із застосуванням крему метилпреднізолону ацепонат (0,1%) два рази на тиждень разом зі щоденним використанням пом'якшувальних засобів протягом 16 тижнів, мали в 3,5 рази нижчий ризик рецидивів екземи, ніж ті, які застосовували тільки пом'якшувальний засіб.<sup>25</sup> Цей препарат не ліцензований у Великобританії.

**А** | **Пацієнтам з помірними – важкими формами atopічної екземи, у яких часто спостерігаються рецидиви, потрібно призначати підтримуючу терапію із застосуванням топічних кортикостероїдів.**

### 3.4.3. Побічні ефекти

До місцевих побічних ефектів використання ТКС належать витончення шкіри, телеангіектазії, периоральний дерматит, фолікуліт, свербіж, алергічний контактний дерматит і поширення грибкової інфекції. За результатами огляду статей на основі стандартизованого аналізу короткострокове використання ТКС не пов'язувалося з витонченням шкіри. Результати деяких РКД свідчать, що атрофія шкіри швидко минає після припинення ТКС.<sup>22</sup>

- ✓ Пацієнтів, які з переривами застосовують місцеві кортикостероїди, потрібно оглядати кожні три-шість місяців (залежно від активності ТКС та місця застосування) до з'ясування відповіді на терапію і оцінки шкіри на потенційно зворотні атрофічні зміни.

Систематичний огляд РКД, які оцінювали безпеку застосування місцевих кортикостероїдів при АД, виявив, що не підтверджується зв'язок між використанням ТКС і виникненням злоякісних пухлин, системних злоякісних захворювань або системних інфекцій. Використання ТКС навколо очей пов'язувалося з глаукомою і катарактою, хоча й не було встановлено ступінь ризику. Попри те, що місцеві побічні ефекти ТКС є добре описаними, науковці дійшли висновку про недостатність досліджень відповідної тривалості із застосуванням індиферентних засобів для кількісної оцінки частоти та ступеня ризику.<sup>26</sup>

У невеликому, короткостроковому експериментальному дослідженні (N = 20) із застосування мазі клобетазолу бутират (0,05%) двічі на день протягом трьох тижнів для лікування екземи повік у пацієнтів з atopічним кератокон'юнктивітом не спостерігали впливу на внутрішньоочний тиск та появу будь – яких інших несприятливих ефектів.<sup>27</sup>

## **В Потрібно з обережністю підходити до застосування кортикостероїдів у периокулярній області**

Систематичний огляд розглядав вплив місцевого застосування стероїдів на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему (ГГНС) у дітей за результатами даних 10 спостережень. Висновки були суперечливі. Хоча деякі дослідження виявили зв'язок між використанням ТКС і пригніченням ГГНС за результатами визначення рівня кортизолу в плазмі, в інших повідомляється про відсутність такого ефекту. Спостерігався широкий спектр втручань і тривалості дослідження.<sup>26</sup> 1+

З моменту проведення систематичного огляду було виявлено три невеликі короткострокові дослідження. У рандомізованому дослідженні впливу двох тижневого курсу ТКС сильної дії (мометазону фуuratoу) на ріст кісток у дітей з легкою-помірною формою atopічної екземи не було зафіксовано статистично достовірного ефекту.<sup>28</sup> 1+

За результатами відкритого дослідження щоденне нанесення ТКС дуже сильної дії (флюцинонід крем, 0,1%) на щонайменше 20% площі поверхні тіла дітей у віці трьох місяців протягом двох тижнів не пригнічувало ГГНС у жодному з випадків. Застосування крему флюцинонід (0,1%) двічі на день було причиною пригнічення ГГНС у 10% пацієнтів, хоча ризик для немовлят і маленьких дітей не перевищував такий для дорослих.<sup>29</sup> 2+

Застосування сильного ТКС (гідрокортизону бутират, 0,1%) три рази на день на щонайменше 25% поверхні тіла дітей з atopічною екземою у віці 5-12 років, протягом чотирьох тижнів, не пов'язувалося з пригніченням функції наднирників у всіх 20 дітей, які брали участь у дослідженні.<sup>30</sup>

Не існує достатньо переконливих доказів для розробки рекомендацій щодо моніторингу росту.

### **3.4.4. Методика застосування**

«Пальцева мірка» (FTU) використовується як метод визначення кількості ТКС (див. Рис. 2). Вона визначається кількістю крему або мазі, видавленої з тубика з насадкою діаметром 5 мм, яка поміщається на дистальній фаланзі вказівного пальця дорослого.<sup>31</sup>

- ✓ «Пальцеву мірку» потрібно використовувати для орієнтування пацієнтів стосовно потрібного об'єму кортикостероїдів для місцевого застосування.
- ✓ Потрібно рекомендувати пацієнтам використовувати місцеві кортикостероїди в кількості, достатній для накладання на ділянки запаленої шкіри, навіть якщо спостерігається лушення.



Рис.2. Принцип дозування для аплікації місцевих форм топічних глюкокортикостероїдів за допомогою одиниці кінчика пальця.

### 3.5. Топічні інгібітори кальциневрину

#### 3.5.1. Загальна характеристика та показання до застосування

Топічні інгібітори кальциневрину (ТІК) є нестероїдними імуномодуляторами, призначеними для лікування atopічного дерматиту. До наявних ТІК належить: такролімус 0,03% і 0,1% мазь (обидва препарати призначені для лікування помірної – важкої форми АД, 0,03% мазь підходить для застосування у дітей віком від двох років) і пімекролімус 1% крем (призначений для лікування легкої - помірної форми екземи у пацієнтів у віці двох років і старше). 1<sup>++</sup>

#### Порівняльна ефективність застосування місцевих кортикостероїдів та інгібіторів кальциневрину

##### *Дорослі*

Систематичний огляд виявив два дослідження порівняння ефективності застосування такролімусу у вигляді мазі та сильного ТКС у дорослих з помірною - важкою формою АД. Такролімус (0,1%) продемонстрував однакову з ТКС ефективність у досягненні помітного поліпшення стану на третьому тижні застосування. Такролімус (0,03%) був менш ефективний, ніж гідрокортизону бутират (0,1%).<sup>32</sup> У дорослих з помірною - важкою формою atopічної екземи, такролімус у вигляді мазі (0,1%) був більш ефективний, ніж поєднане застосування ТКС (гідрокортизону ацетат (1%) на обличчі і гідрокортизону бутират (0,1%) на тулубі та кінцівках, в досягненні покращення через 12 тижнів застосування.<sup>32</sup> 1<sup>+</sup>

### *Діти*

У систематичному огляді повідомляються дані двох досліджень, в яких порівнювали ефективність такролімусу з ацетатом гідрокортизону (1%) (ТКС легкої дії) у дітей. Такролімус 0,03% і 0,1% був значно більш ефективним, ніж ТКС у поліпшенні стану через три тижні застосування. 1+

### **Зменшення використання місцевих кортикостероїдів**

У контрольованому дослідженні за участю пацієнтів віком від 12 років з екземою голови і шиї, які не переносили або залежали від ТКС, застосування пімекролімусу протягом 12 тижнів пов'язувалося з усуненням атрофії шкіри.<sup>34</sup> 1+

За результатами довготривалого лікування пацієнтів з atopічним дерматитом завдяки застосуванню пімекролімусу, який використовували у дорослих впродовж 26 тижнів, вдалося значно збільшити кількість днів без ТКС у порівнянні з групою, де застосовували плацебо, і зменшити кількість загострень, які вимагали застосування ТКС.<sup>35</sup> В іншому РКД використання пімекролімусу у дорослих з помірною - важкою формами atopічної екземи впродовж року, показало, що значна кількість пацієнтів (276 з 658; 42%) утрималася від застосування ТКС впродовж року в групі, де призначали пімекролімус.<sup>36</sup> 1++  
1+

### *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. AAD - American Academy of Dermatology. 2014*

ТІК мають перевагу в тому, що не несуть в собі ризик шкірної атрофії, і справляють лише невеликий негативний вплив на синтез колагену і товщини шкіри. Отже, ТІК можна використовувати як засоби, що заміщують лікування стероїдами, і довгострокові дослідження тривалістю до 12 місяців показали, що вони знижують потребу в застосуванні ТКС<sup>82,83</sup>.

ТІК особливо доцільно застосувати на чутливих ділянках шкіри, таких як обличчя і складки шкіри, де ризики виникнення небажаних ефектів від ТКС є вищими. Три дослідження пімекролімусу відзначили значне поліпшення стану шкіри обличчя і шиї в порівнянні з іншими ділянками тіла, а в дослідженні 1 РКД у більшій кількості пацієнтів вдалося вилікувати дерматит повік, використовуючи пімекролімус, порівняно з плацебо (45% проти 19%)<sup>84-87</sup>. У 3-тижневому РКД порівнювали ефект мазі такролімусу 0,1% з мазю флутиказону 0,005% у дорослих з помірної до важкої формою АД на обличчі, в яких традиційні методи лікування виявилися неефективним або погано переносились. За результатами цього дослідження, такролімус набрав більше балів у зв'язку з поліпшенням стану<sup>88</sup>. Менше пацієнтів вирішило перейти з такролімусу на флутиказон, ніж навпаки. У Таблиці 6 перераховані ситуації, в яких ТІК може бути кращим, ніж топічні стероїди.



### Клінічні ситуації, в яких краще віддавати перевагу топічним інгібіторам кальциневрину перед топічними стероїдами

- Нечутливість до стероїдів
- Чутливі ділянки (наприклад, обличчя, аногенітальна ділянка, шкірні складки)
- Викликана стероїдами атрофія
- Довгострокове безперервне застосування топічних стероїдів

#### *SIGN 125. Management of atopic eczema in primary care. 2011*

#### **3.5.2. Побічні ефекти**

У систематичному огляді РКД найбільш поширеними побічними ефектами такролімусу та пімекролімусу були подразнення шкіри та печіння. Рівень печіння шкіри був більшим, ніж при застосуванні ТКС.<sup>32</sup> Статистично недостовірна тенденція до збільшення частоти інфекцій, особливо вірусно-опосередкованих, при використанні ТІК була зазначена у систематичному огляді щодо безпечності лікарського засобу.<sup>26</sup>

В результаті систематичного огляду не було виявлено доказів на користь того, що використання пімекролімусу пов'язане з витонченням шкіри.<sup>33</sup> Крім того, РКД показало, що застосування пімекролімусу у вигляді крему (0,1%) може сприяти регресу ТКС-індукованої атрофії шкіри.<sup>34</sup> Аналогічно, результати тривалого лікування (один рік) атопічної екземи із застосуванням пімекролімусу у вигляді крему показали, що цей засіб не викликає атрофію, навпаки може сприяти регресу атрофії шкіри, спричиненої застосуванням ТКС, хоча таке спостереження було зафіксоване на невеликій кількості пацієнтів.<sup>37</sup>

- ✓ В якості запобіжного заходу проти пригнічення фізіологічної імунної відповіді на інфекцію, інгібітори кальциневрину місцевої дії не повинні застосовуватися на шкірі з проявами активної інфекції.

#### *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. AAD - American Academy of Dermatology. 2014*

Перед початком застосування засобу, слід обговорити з пацієнтами попередження на упаковці ТІК. У пацієнтів, що застосовували цей препарат, фіксувались рідкісні випадки злоякісних новоутворень (наприклад, рак шкіри і лімфома), хоча причинно-наслідковий зв'язок не підтверджено. Це попередження було додане у відповідь на широко поширене застосування цього препарату не за прямим призначенням у дітей у віці до 2 років, і на основі теоретичного ризику застосування високих доз перорального інгібітора

кальциневрину у пацієнтів після трансплантації і в рамках досліджень на тваринах, яким вводили дозу, що у 25-50 разів перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини. Проміжні аналізи поточних спостережних досліджень тривалістю 10 років з метою пошуку відповіді на ці питання не знайшли доказів почастишання випадків злоякісних новоутворень по відношенню до рівня, очікуваного у дітей загалом. Кілька досліджень, в тому числі масштабне дослідження за участю 293 253 пацієнтів з поділом на контрольну і піддослідну групу, виявили підвищений ризик розвитку лімфоми, який корелює з тяжкістю АД, але не з застосуванням ТІК<sup>100,101</sup>. Роз'яснення пацієнтам змісту попереджень стосовно застосування цих препаратів може зменшити занепокоєння з боку пацієнтів і їх батьків.

### **Рекомендації щодо застосування топічних інгібіторів кальциневрину (ТІК для лікування atopічного дерматиту:**

- ТІК рекомендуються і ефективні при лікуванні гострих і хронічних станів, одночасно з підтримуючою терапією, як у дорослих, так і у дітей з АД, і особливо корисні в окремих клінічних ситуаціях (Табл. 6).
- ТІК рекомендується застосовувати на сильно уражених ділянках як засоби, що заміщують лікування стероїдами при АД.
- Для хворих з АД молодше 2 років з помірним чи важким ступенем захворювання, може бути рекомендовано використання мазі 0,03% такролімусу або 1% крему пімекролімусу поза прямим призначенням (off-label).
- Крем пімекролімус і мазь такролімус можуть викликати печіння шкіри і свербіж, особливо у випадку нанесення на шкіру з гострим запальним процесом. Слід починати лікування хворих на АД топічними кортикостероїдами, щоб звести до мінімуму реакцію шкіри на ТІК. Пацієнтів з АД слід проінформувати про можливість цих реакцій.
- Рекомендується здійснювати профілактичне періодичне лікування ТІК в якості підтримуючої терапії (2-3 рази на тиждень) на ділянках, де зазвичай виникає запалення, щоб допомогти запобігти рецидивам, одночасно знижуючи потребу в місцевих кортикостероїдах. Цей спосіб є більш ефективним, ніж використання самих лише пом'якшуючих засобів.
- Для лікування АД може бути рекомендоване використання топічних кортикостероїдів одночасно з ТІК.
- Наразі регулярний контроль рівнів такролімусу і пімекролімусу в крові у хворих на АД, які застосовують ці препарати, не рекомендується.

### **3.6. Антибактеріальні препарати**

Через порушення шкірного бар'єру, пацієнти з АД схильні до вторинної бактеріальної і вірусної інфекції, найчастіше *Staphylococcus aureus* та *Herpes simplex virus*. Хоча золотистий стафілокок виявляють у посівах зі шкіри приблизно 5% населення без дерматиту, цей мікроорганізм є у посівах зі шкіри понад 90% дорослих пацієнтів з АД [64]. Клінічне значення надмірного

розвитку бактеріальної мікрофлори залежить від конкретного пацієнта, оскільки у більшості пацієнтів з АД не спостерігається збільшення тяжкості перебігу захворювання в залежності від колонізації стафілокока. Це створює проблему для діагностики, оскільки важко відрізнити клінічні ознаки активної локалізованої інфекції та активної форми АД. Деякі клінічні ознаки, такі як гнійні виділення, проявляються як при локалізованій інфекції, так і при активній формі дерматиту. Наявність гнійного ексудату і пустул на шкірі дає підстави припустити такий діагноз як вторинна бактеріальна інфекція при запаленні в результаті дерматиту. Рідше порушення шкірного бар'єру сприяє ВПГ інфекції, яку називають « герпетиформною екземою».

Хоча при лікуванні неінфікованого АД не рекомендується використовувати системні антибіотики, їх можна радити для застосування у пацієнтів з клінічними ознаками бактеріальної інфекції. Антибіотики можуть призначатися як доповнення до відповідної стандартної схеми лікування АД, у тому числі з одночасним застосуванням топічних стероїдів [64,65]. Аналогічно, при лікуванні герпетиформної екземи потрібно застосовувати системні протівірусні засоби.

#### **Рекомендації щодо використання системних протимікробних препаратів:**

- При лікуванні неінфікованого atopічного дерматиту не рекомендується застосовувати системні антибіотики. (II, B)
- При наявності клінічних ознак бактеріальної інфекції у пацієнтів з atopічним дерматитом доцільним є використання системних антибіотиків на додаток до відповідних стандартних схем лікування, зокрема разом з одночасним застосуванням топічних кортикостероїдів. (II, A)
- Для лікування герпетиформної екземи потрібно використовувати системні антивірусні засоби. (II, C)

#### **Ефективність**

Існують численні дослідження стосовно ефективності застосування системних антибіотиків з метою зменшення рівня колонізації *S. aureus* у хворих з АД, однак дані щодо впливу такого лікування на перебіг АД є обмеженими. В кокранівському аналізі від 2010 року було використано результати 3 досліджень за участю 103 хворих [65]. У цьому огляді зроблено висновок, що використання системних антистафілококових препаратів є виправданим у пацієнтів з АД тільки при явних ознаках інфекції; застосування топічних або системних антибіотиків як терапії при відсутності ознак інфекції або колонізації мікроорганізмів на поверхні шкіри є спірним. Після застосування топічних або системних антибіотиків кількість колоній у пацієнтів з АД зменшується, але через кілька днів чи тижнів після припинення їх використання спостерігається поновлення попереднього рівня [64-67]. Крім того, антигени стафілококів можуть зберігатися протягом тривалого періоду часу після ерадикації, а неповна елімінація може збільшити стійкість бактерій до раніш ефективних препаратів. Таким чином, пропонується

обґрунтоване використання антибіотиків у випадку явно виражених бактеріальних інфекцій. При рецидивах інфекції та відсутності реакції на лікування доцільним може бути визначення чутливості бактеріальної культури шкіри до антибіотиків.

Лікування герпетичної екземи із застосуванням системних противірусних препаратів значно змінило перебіг цього колись потенційно фатального стану. До початку застосування ацикловіру рівень смертності пацієнтів з нелікованою герпетичною екземою складав від 10% до 50% [68]. Аронсон зі співавторами [68] у ретроспективному огляді з участю 1331 дітей з 42 педіатричних лікарень третинного рівня допомоги продемонстрували відсутність смертних випадків від герпетичної екземи після отримання ними системної противірусної терапії. Терміни початку застосування ацикловіру були також безпосередньо пов'язані з тривалістю перебування в лікарні, чим раніше починали застосовувати препарат, тим коротшим було перебування в лікарні, що також вказує на ефективність ацикловіру в лікуванні герпетичної екземи.

#### **Дозування і схема застосування**

Існує кілька антибіотиків з різними механізмами дії, які мають антимікробні властивості проти золотистого стафілокока. Аналогічним чином, в даний час є системні противірусні препарати для лікування ВПГ. Дозування і схема застосування повинні базуватися на основі індивідуальної характеристики кожного окремого препарату.

#### **Побічні ефекти та їх моніторинг**

Побічні ефекти застосування системних протимікробних препаратів і потреба в лабораторному моніторингу залежать від вибраного препарату та історії хвороби пацієнта. Перш ніж призначити конкретний препарат рекомендується ознайомитися з наявною інформацією щодо цього препарату та порівняльними характеристиками, щоб визначити його профіль безпеки, показання та протипоказання для кожного пацієнта зокрема.

#### **Педіатричне застосування**

Не існує конкретних рекомендацій, які стосуються тільки застосування в педіатричній практиці.

### **3.7. Антигістамінні препарати**

Гістамін – біогенний амін, який виробляють тучні клітини і базофіли як компонент відповіді імунної системи на презентацію чужорідного антигена. Основна функція гістаміну - стимуляція місцевих кровоносних судин і нервів, в результаті якої спостерігається вазодилатція і свербіння. Пацієнти з АД часто повідомляють про свербіння як обтяжливий аспект, який впливає на якість їх життя [69-72]. Вторинні подряпини не тільки посилюють свербіж (надалі цикл «свербіння-почісування»), але також додатково порушують шкірний бар'єр. Пероральні антигістамінні препарати використовуються в лікуванні пацієнтів з проявами свербіння з метою поліпшити якість їх життя шляхом інгібування таких судинних та неврологічних ефектів, проте доказова база є недостатньою,

щоб рекомендувати використовувати антигістамінні препарати як частину лікування АД. Короткострокове, переривчасте застосування седативних антигістамінних препаратів може бути корисним у випадку порушення сну через вторинне свербіння, але воно не повинне замінити лікування АД з використанням топічних засобів.

### **Ефективність**

Існують численні рандомізовані контрольовані дослідження, в ході яких перевірялася можливість позитивного впливу системних антигістамінних препаратів на процес захворювання та користь їх застосування для пацієнтів з АД через полегшення свербіння. Вивчалися як седативні, так і неседативні препарати. Наявні докази є змішаними і вказують на відсутність користі, причому багато пацієнтів повідомляли про значне поліпшення при застосуванні плацебо [73]. Klein і Clark [71] розглянули 16 рандомізованих, контрольованих досліджень різних масштабів і встановили, що неседативні антигістаміни є неефективними в лікуванні АД, в той час як седативні препарати поліпшують якість сну. У ході дослідження раннього лікування атопії, діти віком від 12 до 24 місяців були рандомізовані для застосування цетиризину або плацебо протягом 18 місяців [69]. Хоча у пацієнтів, яким застосовували цетиризин, кропив'янка проявлялася менше протягом цього періоду часу, не було встановлено статистично значущого поліпшення загалом. Аналогічним чином, дозозалежне дослідження за участю 178 дорослих продемонструвало, що збільшена в 4 рази доза цетиризину (40 мг щоденно) необхідна для значного усунення проявів еритеми, ліхенізації, зменшення враженої площі поверхні тіла та свербіння у їх когорті [72]. Подвоєння рекомендованої дози (20 мг на день) сприяло усуненню тільки свербіння. Ці результати відносяться до седативного ефекту цетиризину при застосуванні вищої за звично рекомендованої дози.

### **Дозування і схема застосування**

Оральні антигістаміни відпускаються як без рецепту, так і за рецептом, залежно від обраного препарату. Дозування і схема застосування повинні базуватися на основі індивідуальної характеристики кожного окремого препарату.

### **Рекомендації щодо застосування системних антигістамінних препаратів:**

- Існує недостатньо доказів, щоб рекомендувати використання антигістамінних препаратів як частину схеми лікування атопічного дерматиту. Короткострокове, переривчасте використання седативних антигістамінних препаратів може бути корисним при порушенні сну внаслідок свербіння, проте воно не може замінити застосування топічних препаратів при АД. (III, C)
- Неседативні антигістамінні препарати не рекомендуються для стандартної терапії атопічного дерматиту при відсутності кропив'янки або інших атопічних захворювань, таких як ринокон'юнктивіт. (II, A)

### **Побічні ефекти та їх моніторинг**

Побічні ефекти від системних антигістамінних препаратів є відомими і варіюють залежно від обраного препарату та історії хвороби пацієнта. До переліку поширених побічних ефектів належать небажана седатація (у тому числі неседативні препарати) та антихолінергічні симптоми (сухість у роті, порушення зору, тахікардія). Лабораторний контроль не потрібен. При підозрі на отруєння антигістамінними препаратами потрібно здійснювати ЕКГ з метою оцінки серцевого ритму. Перш ніж призначити конкретний препарат, рекомендується ознайомитися з наявною інформацією щодо цього препарату та порівняльними характеристиками, щоб визначити профіль його безпеки, показання та протипоказання для кожного пацієнта зокрема.

### **Педіатричне застосування**

Використання антигістамінних препаратів з седативним ефектом у дітей шкільного віку може негативно вплинути на успішність у школі, на що потрібно звернути увагу при дозуванні та застосування [74].

*Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis). European Dermatology Forum. 2014*

### **3.8. Фототерапія**

Оскільки стан більшості пацієнтів, які страждають на АД, поліпшується в сонячний літній період року, в лікуванні АД часто використовується штучне УФ-випромінювання. Недавнє дослідження підтвердило, що у 74,4% пацієнтів з легким чи помірним ступенем тяжкості спостерігався повний регрес АД під час літньої відпустки, у 16,3% було помічене поліпшення і лише у 9,3% не зафіксована зміна ступеня тяжкості АД, що вказує на сезонний характер перебігу хвороби з поліпшенням в літній час і погіршенням в інші пори року. Більше того, відпустки, проведені біля моря, сприяли значно кращому поліпшенню стану, ніж перебування в горах, з повним регресом захворювання у 91,2% проти 11,1% пацієнтів, у яких таке покращення не спостерігалось ( $p < 0,01$ ) (Patrizi та ін., 2009). І хоча така відмінність не може бути поясненою винятково дією УФ-випромінювання, ці дані підтверджують гіпотезу про позитивний вплив УФ-випромінювання на перебіг АД.

Пропонуються різні версії шляхів і засобів, за допомогою яких енергія ультрафіолетового випромінювання з природних або штучних джерел в кінцевому рахунку трансформується у біологічні ефекти у шкірі, зокрема через активацію шкірних чутливих нервових закінчень, нейропептидів, нейротрофінів і деяких зв'язаних з нервовими закінченнями рецепторів (Legati Wolf, 2009). Відомий механізм дії імуномодуляції шляхом апоптозу запальних клітин, інгібування активності клітин Лангерганса і альтерації продукції цитокінів (Gambichler та ін., 2008). Крім того, УФ має протимікробну дію, зменшуючи рівень колонізації золотистого стафілокока (Dotterud та ін., 2008), завдяки його протизапальному ефекту покращується бар'єрна функція шкіри (Hong та ін., 2008). Інше пояснення може бути підкріплене роллю вітаміну D:

недавнє дослідження показало, що після 2-тижневого курсу геліотерапії значно покращується баланс вітаміну D зі збільшенням концентрації в сироватці крові кальцидіолу і помітним загоєнням шкіри, враженої АД (Vähävihi *in.*, 2008).

До переліку чинних джерел УФ, здатних випромінювати селективні спектри випромінювання, належать:

- Широкосмуговий УФ-випромінювач (УФА + УФВ = 290-400 нм)
- Широкосмуговий УФВ-випромінювач (ВВ-УФВ = 280-315 нм)
- Вузкосмуговий УФВ-випромінювач (пік: 311-313 нм)
- УФА1 (340-400 нм).

Лікування із використанням більшої довжини хвиль є не достатньо вивченим при АД і тому його не слід застосовувати. Фототерапія, як правило, є частиною загального плану лікування, тобто лікування вторинного рівня, і використовується у дорослих набагато більше, ніж у дітей. Фототерапія не призначається дітям до 12 років.

Як правило, фототерапія не показана в гострій стадії АД (крім УФА1, яке є також ефективним при загостреннях АД), і більше підходить для лікування хронічних, ліхеніфікованих форм, які супроводжуються свербінням. Її не слід призначати тим пацієнтам, які мають досвід погіршення дерматозів після перебування на сонці. На практиці вибір певного типу УФ лікування обмежується наявністю фототерапевтичного обладнання: наприклад, УФА1-випромінювачі є дорогими для закупки і утримання. Найбільший недолік УФ-терапії полягає в тому, що пацієнту приходится їздити від 3 до 5 разів на тиждень впродовж 6-12 тижнів до місця, де здійснюється терапія. Крім того, УФ-промені не ефективні для ділянок шкіри, покритих волоссям, як-то: шкіра голови, і шкірні складки.

Стисло кажучи, з урахуванням індивідуальної переносимості, вузкосмугове УФВ показане при помірних хронічних формах перебігу АД (Williams та *in.*, 2008) і в даний час йому віддається перевага перед широкосмуговим УФ, оскільки воно є менш еритемогенним, в той час як високі дози УФА1 показані при більш серйозних стадіях (Gambichler та *in.*, 2009 БЖД). Дія середніх доз УФА1 схожа за ефективністю з дією вузкосмугового УФВ (Maioie та *in.*, 2009). Крім того, як зазначається у недавньому дослідженні, є невелика, але значуща частка пацієнтів з псоріазом і АД, які не переносять вузко смугове УФВ, але продемонструвати прекрасну клінічну реакцію на широкосмугове УФВ (Pugashetti *in.*, 2009).

Місцеві стероїди і пом'якшувальні засоби слід призначати на початку фототерапії, щоб зменшити можливе загострення, проте слід уникати застосування місцевих імунодепресантів, таких як такролімус і пімекролімус. УФ також можна поєднувати з попереднім призначенням (перорально чи місцево) фотосенсибілізуючих препаратів (псоралени): так звана ПУВА-терапія (фотохіміотерапія). Всі види УФ-терапії, і навіть фотохіміотерапія, становлять довгостроковий ризик для розвитку раку шкіри, разом з доведеним передчасним старінням шкіри. Проведення УФ-терапії висуває особливі вимоги щодо підготовки персоналу, ведення документації, УФ-захисту, особливо очей,

протипоказань і технічних аспектів. Фотохіміотерапія не належить до першочергових методів лікування при АД через доведену канцерогенність і той факт, що більшість пацієнтів з АД є юними. Пацієнти повинні одягати УФА-захисні окуляри під час системної фотохіміотерапії, а також після лікування впродовж 1 або 2 днів, коли вони зазнають впливу сонячного світла, тому що псоралени виводяться повільно. У той час як прості схеми УФ-терапії, як правило, добре переносяться (відчуття тепла, яке минає з часом, вважається нормою), ПУВА-терапія має ряд побічних ефектів, зокрема нудота, головний біль, втомлюваність, печіння шкіри, свербіж і нерівномірна пігментація шкіри, а також підвищений ризик раку шкіри (Chuang та ін., 1992), тож співвідношення ризик- очікувана користь від цього лікування має бути ретельно зважене. Однак було показано, що ПУВА- терапія забезпечує кращі коротко- і довгострокові реакції, ніж середні дози УФА1 у хворих з важким ступенем АД (Tzaneva та ін., 2010). Останнім часом спостерігається, що ПУВА-терапія може зменшити епідермальну гіперінервацію АД шляхом нормалізації вироблення молекул аксонального наведення, таких як семафорин 3А і фактора росту нервів в епідерміс (Tomimaga та ін., 2009).

Нові пристрої, такі як випромінювач ексимерного монохроматичного світла з довжиною хвилі 308 нм, розширюють терапевтичні можливості у пацієнтів з локалізованою і стійкою до лікування АД, хоча вони можуть впливати тільки на обмежені поверхні (Mavilia та ін., 2008, Wollenschläger та ін., 2009). Немає жодного перспективного дослідження із залученням пацієнтів з АД, яке б порівнювало вплив вузькосмугового УФВ і УФА1 з більш складними схемами, такими як геліотерапія, бальнеофототерапія, застосування псоралену плюс УФА (ПУВА) і екстракорпоральний фотофорез (Gambichler та ін., 2009 АДР). Вплив імпульсного лазера на барвникові при лікуванні хронічної АД все ще знаходиться на стадії випробування (Syed та ін., 2008).

На завершення, фототерапія може поліпшити стан хворих і навіть загоїти АД; вона здатна зменшити рівень бактеріальної колонізації і зменшити дозу і/або кількість необхідних місцевих протизапальних препаратів, але позитивні ефекти варіюють у різних пацієнтів.

### **Рекомендації:**

- Вузькосмугове УФВ є кращим за широкосмугове УФВ (1a, A).
- Середні дози УФА1 дають подібний за якістю до вузькосмугового УФВ ефект (1b, A).
- Високі дози УФА1 є кращими при важких фазах перебігу (1b, A).
- Місцеві стероїди і пом'якшувальні засоби слід призначати на початку фототерапії, щоб зменшити загострення (C).
- Всі види УФ-терапії становлять довгостроковий ризик для розвитку раку шкіри (2a, B).
- Фотохіміотерапія не належить до першочергових методів лікування при АД. Вона забезпечує кращу короткострокову і довгострокову відповідь, ніж середні дози УФА1 (1b, A).



- Нові пристрої, такі як ексимерний лазер з довжиною хвилі 308 нм, розширюють терапевтичні можливості, проте його вплив при АД ще оцінений належним чином (-, D).

### 3.9. Алерген-специфічна імунотерапія

Ефективність специфічної імунотерапії при АД була продемонстрована в низці випадків з клінічної практики та в дрібніших когортних дослідженнях (Darsow та ін., 2005, Bussmann та ін., 2006) і останнім часом у більшому багатоцентровому дослідженні ефекту підшкірної імунотерапії при алергії на кліщів домашнього пилу (Werfel та ін., 2006). Завдяки цим даним стало зрозуміло, що можна застосовувати алерген-специфічну імунотерапію (АСІТ) для лікування алергічного риніту або легкої форми астми у тих пацієнтів, які крім АД страждають ще й на ці захворювання, оскільки перебіг екземи не погіршувався під час або після АСІТ. В даний час проводиться значна кількість великих проспективних досліджень, які повинні відповісти на питання, чи може бути АД без супутніх захворювань показанням для проведення АСІТ. Досвід роботи з парою однойцевих близнюків з АД (весняні та літні загострення), яким проводили АСІТ з пилком трав та застосовували плацебо подвійним сліпим способом, показав значне поліпшення стану і зменшення IgE в сироватці пацієнта, якого лікували за допомогою АСІТ (Ring, 1982). Кілька відкритих неконтрольованих досліджень також продемонстрували переваги АСІТ у пацієнтів з АД, ці дані часто публікувалися у британських та зарубіжних журналах. Деякі дослідники в 1970- і 80-х роках також показали поліпшення АД в контрольованих дослідженнях (Darsow, 2005). Результати подвійного сліпого контрольованого дослідження застосування АСІТ з *Dermatophagoides pteronyssinus* у дітей з АД були опубліковані в 1992 році Гловером і Атертоном. Це дослідження не продемонструвало перевагу АСІТ над плацебо після стандартного 8-місячного курсу лікування із застосуванням тирозин-адсорбованих екстрактів кліщів домашнього пилу у 24 дітей з АД та безпосередньою гіперчутливістю до цього алергену. Проте, протягом другої фази дослідження діти були довільно відібрані для продовження основного лікування або застосування плацебо протягом 6 наступних місяців. Кількість учасників занадто мала, щоб зробити переконливі висновки, але клінічні показники наводять на думку про те, що тривала гіпосенсибілізація може бути більш ефективною, ніж плацебо, з урахуванням низки об'єктивних параметрів ступеня тяжкості екземи. Автори зазначили, що високий ефект плацебо спричинив проблеми щодо порівняння з ефективністю основного лікування. У плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному Kaufmann і Roth (1974), стан шкіри покращився у 13 з 16 пацієнтів, у той час як тільки у 4 з 10 пацієнтів, яким застосовували плацебо, цей ефект був помічений. Аналогічні результати були отримані Warner та ін. (1978) і Zachariae та ін. (1985), продемонструвавши поліпшення стану екзематозних уражень шкіри при застосуванні АСІТ з екстрактами кліщів домашнього пилу.

Пероральна АСИТ з *D. pter.* виявилась ефективною в контрольованому дослідженні із залученням 60 дітей з АД, яких спостерігали протягом трьох років (Galli та ін., 1994). На противагу цьому, Mosca та ін. (1993) змогли показати ефект підшкірної традиційної АСИТ (n = 41; 76% поліпшення) та сублінгвальної імунотерапії (n = 48; 64% поліпшення). У цьому дослідженні також повідомляються препарати, які використовувалися та несприятливі реакції. Останні спостерігалися у 15-20% (в обох групах). Mastrandrea та ін. (2000,2001) повідомили про результати 6-річного дослідження, проведеного із залученням 35 відібраних пацієнтів з АД, які проходили сублінгвальну імунотерапію, з середнім показником ремісії АД після 2 років 72%. Проте у цьому обсерваційному дослідженні також не вистачало контрольної групи. Rajno та ін (2007) провели контрольоване дослідження, застосовуючи сублінгвальну імунотерапію з алергенами домашнього пилу у дітей з АД. Результати цього дослідження були позитивними тільки у пацієнтів з легким-помірним ступенем АД, але не у осіб з тяжким ступенем перебігу АД.

Noh і Lee (2000) повідомили про позитивні результати експериментального дослідження, а саме про поліпшення перебігу АД разом зі змінами Т- клітинних субпопуляцій, спричиненими попереднім застосуванням IFN- $\gamma$  перед проведенням АСИТ з алергенами кліщів домашнього пил. Пацієнти, які отримували плацебо, тільки IFN- $\gamma$  або тільки АСИТ, не продемонстрували ефекту лікування.

Werfel та ін. (2006) досліджували 89 пацієнтів з АД, чутливих до кліщів домашнього пилу, яким вводили щотижня три різні дози екстракту алергену кліщів домашнього пилу. Після тижнів 8 застосування, при вищих дозах алергену спостерігалось більш благотворне зниження кількості балів за Міжнародною шкалою АД (SCORAD) у порівнянні з контрольною групою, де вводилася дуже низька доза алергену. Ефект зберігався впродовж одного року і супроводжувався використанням нижчих доз глюкокортикостероїдів. У меншому подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні за участю 20 пацієнтів, чутливих до кліщів домашнього пилу та пилку трав, також спостерігали об'єктивне та суб'єктивне послаблення симптомів (Silný та ін., 2006) при застосуванні АСИТ. Навіть якщо результати досліджень трактуються дуже обережно щодо терапевтичних ефектів АСИТ, показово те, що загострення захворювань шкіри протягом такого специфічного лікування були рідкісними. Водночас, лікування добре переноситься у більшістю пацієнтів. Подібне зазначали і під час досліджень у пацієнтів з супутньою АД, яких лікували із застосуванням АСИТ, при atopічних захворюваннях дихальних шляхів. У таких пацієнтів не спостерігалось збільшення частоти загострень екзематозних уражень шкіри. Слід зауважити, що екзематозні висипання були помічені в контрольних або плацебо групах також.

Роль алергенів у патофізіології АД була доведена в контрольованих дослідженнях, пов'язаних з уникненням алергенів та аплікаційними нашкірними пробами на atopію (Darsow ін 1997, 1999; Tan та ін. 1996). При

атопічних захворюваннях дихальних шляхів АСІТ відіграє важливу роль не тільки для лікування, а й для запобігання подальших сенсibiliзації та прогресування до тяжчих респіраторних захворювань (перехід від нежитю до бронхіальної астми).

Гіпотетично, пацієнти з позитивною нашкірною пробою та відповідним анамнезом загострень екземи можуть бути кандидатами на АСІТ з елісiторним алергеном.

Проведені дослідження вказують на безпеку АСІТ також і при АД, за умови якщо лікування проводиться відповідно до настанов. Проте, остаточне рішення щодо ефективності АСІТ при цьому діагнозі поки що неможливе через відсутність великих, контрольованих і рандомізованих клінічних випробувань із застосуванням сучасних вакцин з алергенами (Darsow та ін., 2005). Оскільки АСІТ працює як модифікатор біологічної реакції, може знадобитися більше часу, щоб поширити весь свій вплив на запальні реакції, ніж при звичних, відібраних фармакотерапевтичних дослідженнях (Mastandrea та ін., 2001). Питання поєднання АСІТ з імуномодулюючим (попереднім) лікуванням також може заслуговувати подальшого дослідження у хворих з АД. Так, було показано, що додавання анти-IgE лікування (моноклональні, комерційно доступні антитіла) до АСІТ призводить до поліпшення стану пацієнтів з атопією дихальних шляхів (Kuhг та ін., 2002).

#### **Рекомендації:**

- АСІТ може мати позитивні результати в окремих, дуже чутливих пацієнтів з АД.
- Найкращий наявним нині доказом цього є застосування АСІТ з алергенами кліщів домашнього пилу (2а, В).
- Не існує протипоказань до застосування АСІТ у пацієнтів з алергічними захворюваннями дихальних шляхів (алергічний ринокон'юнктивіт, легка форма алергічної бронхіальної астми), пов'язаними з АД. (2b, С).

### **3.10. Системна імуносупресивна терапія**

*Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis). European Dermatology Forum. 2014*

#### **Системні глюкокортикостероїди**

Системні глюкокортикостероїди застосовують в багатьох країнах Європи для лікування атопічного дерматиту. Добре відомі побічні ефекти, що лімітує їх застосування, особливо при тривалій терапії. Фінансування клінічних досліджень, які пов'язані зі значними затратами, в найближчому майбутньому малоймовірно.

Демонстрація ефективності даних контрольованих клінічних досліджень:

Немає достовірних даних контрольованих досліджень, які могли б продемонструвати короткострокову або довгострокову ефективність в

безперервній або переривчастій терапії системними кортикостероїдами проти плацебо або інших імуносупресивних препаратів. Широкий досвід клінічного застосування багатьма експертами вказує на ефективність.

Загальне визначення

Короткі курси лікування пероральними кортикостероїдами є ефективними (-D).

### **Рекомендації**

- Лікування АД системними стероїдами має в більшості несприятливі результати з огляду на співвідношення ризик/користь (-D).
- Вибір короткого курсу лікування може бути виключно в випадках загострень атопічного дерматиту з вираженим запаленням. Рекомендовано обмеження використання, широке обмеження у дорослих пацієнтів з тяжкими формами АД (-D).
- Рекомендовані добові дози повинні бути визначені в залежності від маси тіла. Не рекомендовано тривалий курс застосування у пацієнтів з АД. Застосування системних кортикостероїдів у дітей повинно проводитись обережніше ніж у дорослих (-D).

### **Цитостатичні засоби**

*Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis). European Dermatology Forum. 2014*

Циклоспорин ліцензований в багатьох європейських країнах для лікування АД. Циклоспорин інгібує продукцію NF-AT залежних прозапальних цитокінів в Т-клітинах.

Дані багатьох РКД демонструють його ефективність.

### **Рекомендації**

- Циклоспорин застосовується при хронічних тяжких випадках АД у дорослих (1a, A).
- Добре відомі побічні ефекти циклоспорину обмежують його використання при АД (-, D).
- Рекомендована початкова добова доза 2,5 - 3,5 мг/кг/добу з максимальною добовою дозою 5 мг/кг двічі на добу. Рекомендовано зниження дози від 0,5 до 1,0 мг/кг/добу через кожні два тижні, що визначається за клінічною ефективністю (-, D).
- Мінімальні рівні циклоспорину не потрібно оцінювати під час терапії (-, D).
- Циклоспорин може бути використаний «off label» у дітей та підлітків, у яких спостерігаються резистентний або тяжкий перебіг хвороби (2b, B). Детальний моніторинг за пацієнтом, особливо нирковим статусом, є доцільним.
- Хоча відсутні контрольовані дослідження ефективності вакцинації під час терапії циклоспорином, не існує ніяких доказів для відмови. Отже, традиційно терапію припиняють за 2 тижні до вакцинації і поновлюють через 4-6 тижнів після вакцинації. Клінічно вісутні докази для цієї рекомендації (-, D).

- Комбінована терапія циклоспорином та УФ не показана, оскільки зростає захворюваність на злоякісні пухлини шкіри (-, D).

#### 4. ДОДАТКОВІ ТА АЛЬТЕРНАТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

##### *SIGN 125. Management of atopic eczema in primary care. 2011*

#### 4.1. Психологічні методи лікування та релаксаційна терапія

Кокранівський систематичний огляд виявив одне невелике дослідження щодо порівняння ефективності гіпнотерапії і біозворотного зв'язку у дітей з АД. Критерій ефективності щодо тяжкості був невалідований, спостерігався також високий рівень відсіву. В огляді описані результати досліджень застосування психологічних методів у дорослих і зазначаються деякі потенційні переваги методів перебудови навичок, однак наголошується, що такі методи належать до компетенції фахівця.<sup>17</sup>

1 ++

#### 12.2 фітотерапія

Кокранівський огляд застосування китайських трав у лікуванні хворих з atopічною екземою виявив чотири невеликі низькоякісні РКД, які вивчали застосування стандартизованої суміші трав земофіт (*Zemophyte*). За результатами досліджень неможливо зробити жодних висновків.<sup>60</sup>

1 ++

З настанови NICE запозичені наступні поради щодо належної практики лікування АД у дітей.<sup>1</sup>

Пацієнти з atopічним дерматитом та їх батьки або особи, які опікуються ними, повинні бути проінформовані, що:

- ✓ • вони повинні з обережністю використовувати рослинні лікарські засоби і уникати застосовувати будь-які фітопродукти, на яких відсутнє маркування англійською мовою або помітка про безпечне використання;
- місцеві кортикостероїди навмисно додаються до деяких рослинних продуктів, призначених для використання у пацієнтів з АД;
- деякі китайські фітозасоби, призначені для лікування АД, є токсичними для печінки.

#### 4.2. Інші методи лікування

Не встановлено методологічно надійних доказів щодо ефективності використання акупунктури, гомеопатії та рефлексології у лікуванні хворих з atopічною екземою.

### 5. НАДАННЯ ІНФОРМАЦІЇ ПАЦІЄНТАМ

У цьому розділі відображені проблеми, які, ймовірно, становлять найбільший інтерес для пацієнтів та осіб, які ними опікуються. Вони призначені для фахівців у галузі охорони здоров'я до застосування при

обговоренні питань, пов'язаних з atopічною екземою, з пацієнтами, батьками та особами, які опікуються дітьми з екземою і для створення настановних інформаційних матеріалів місцевого виробництва.

Наступний перелік був створений членами групи розробки настанови на основі клінічного досвіду і розуміння ними доказової бази.

<p><b>При постановці діагнозу</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пояснити пацієнтам та їх батькам/особам, які опікуються дітьми з екземою, що таке екзема, у тому числі її можливі причини і, за необхідності, чому її немає у інших братів і сестер.</li> <li>• Наголосити, що екзема не заразна.</li> <li>• Запевнити, що такий стан може бути поліпшений за допомогою різних варіантів лікування.</li> <li>• Надати письмову інформацію щодо цього стану.</li> <li>• Надати контактні дані організацій, які надають підтримку і допомогу особам, які доглядають людей з екземою.</li> </ul>
<p><b>Під час лікування</b></p>
<p>Пацієнти або батьки/особи, які опікуються дітьми з екземою, повинні отримати вичерпне пояснення щодо того, як здійснювати процедури, їм потрібно показати, як накладати пов'язку (якщо це актуально). Важливо, щоб вони розуміли інструкції до кожного виду лікування, прописаного їм, і якщо є можливість, потрібно обговорити з ними проблеми, які стосуються можливих побічних ефектів.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Потрібно пояснити важливість використання пом'якшувальних засобів, навіть у випадку відсутності прогресування екземи є.</li> <li>• Потрібно надавати консультації щодо безпечного використання пом'якшувальних засобів, зокрема, наголошувати, що поверхні стають слизькими при попаданні на них пом'якшувальних засобів, а також те, що пом'якшувальні засоби на парафіновій основі можуть бути вогнебезпечними.</li> <li>• Потрібно в загальних рисах пояснити, як, коли і як довго слід застосовувати препарати місцевої дії, і як себе поводити у випадку раптового загострення стану.</li> <li>• Потрібно обговорити безпеку лікування із застосуванням стероїдних препаратів.</li> <li>• Потрібно пояснити, як визначити інфекцію і що робити у випадку її наявності.</li> </ul> <p>Багато пацієнтів виступають за використання додаткових та альтернативних методів лікування. Медичні працівники повинні обговорити з пацієнтами наявність доказової бази щодо ефективності альтернативних методів лікування, заохочуючи їх розповісти лікарю, медсестрі або фармацевту, що вони використовують, з метою внесення відповідних коректив та надання рекомендацій.</p>

## Список літератури

### **Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis). European Dermatology Forum. 2014**

1. Adachi J, Endo K, Fukuzumi T, Tanigawa N, Aoki T. Increasing incidence of streptococcal impetigo in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1998;17:45-53
2. Adachi J, Sumitsuzi H, Endo K, Fukuzumi T, Aoki T. (Evaluation of the effect of short-term application of deep sea water on atopic dermatitis). (Japanese). *Alerugi* 1998;47:57-60
3. Adaskevich V. Clinical efficacy and immunoregulatory and neurohumoral effects of MM therapy in patients with atopic dermatitis. *Crit Rev Biomed Eng* 2000;28:11-21
4. Agner T. Compliance among patients with atopic eczema. *Acta Derm Vener Suppl (Stockh.)* 2005;215:33-5
5. Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD, Giannetti A, Reitamo S, Ruzicka T, Stalder J, Thestrup-Pedersen K; European Working Group on Atopic Dermatitis. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;151: Suppl 1
6. Anderson C, Lis-Balchin M, Kirk-Smith M. Evaluation of massage with essential oils on childhood atopic eczema. *Phytother Res* 2000;14:452-6
7. Anstey A, Quigley M, Wilkinson J. Topical evening primrose oil as treatment for atopic eczema. *J Dermatol Treat* 1990;1:199-201
8. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127: 808–816.
9. Armstrong N, Ernst E. The treatment of eczema with chinese herbs: a systematic review of randomised clinical trials. *Br J Clin Pharm* 1999;48:262-4
10. Artik S, Ruzicka T. Complementary therapy for atopic eczema and other allergic skin diseases. *Dermatol Ther.* 2003;16:150-63 2003;16:150-63
11. Asai Y, Kotani K, Kurozawa Y. The status of Internet access in adult patients with atopic dermatitis in Japan. *Tohoku J Exp Med* 2006;210:37-40
12. Bahmer F, Schaefer J. (Treatment of atopic dermatitis with borage seed oil (glandol) - a time series analytic study.) (German). *Kinderärztl Prax* 1992;60:199-202
13. Ballester I, Silvestre JF, Pérez-Crespo M, Lucas A. Severe Adult Atopic Dermatitis: Treatment with Mycophenolate Mofetil in 8 patients. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100:883-887
14. Bamford J, Gibson R, Renier C. Atopic eczema unresponsive to evening primrose oil (linoleic and gamma-linoleic acids). *J Am Acad Dermatol* 1985;13:959-65
15. Banerji D, Fox R, Seleznick M, Lockey R. Controlled antipruritic trial of nalmefene in chronic urticaria and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 252
16. Barbarot S, Gagnayre R, Bernier C, Chavigny JM, Chiaverini C, Lacour JP, Dupre-Goetghebeur D, Misery L, Piram M, Cuny JF, Dega H, Stalder JF. A guide for education programs in atopic dermatitis. *Ann Derm Vener* 2007; 134:121-7

16. Baron E, Barzilai D, Johnston G, Kawashima M, Takigawa M, Nakagawa H, Graham-Brown R, Stevens S. Epidemiology and health services research. Atopic dermatitis management: comparing the treatment patterns of dermatologists in Japan, USA and UK. *Br J Dermatol* 2002;147:710-15
17. Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. *Allergy* 2009; 64:258-264.
18. Bedi M, Shenefelt P. Herbal therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 2002;138:232-42
19. Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, Andres C, Schnopp C, Ring J, Hein R, Ollert M, Mempel M. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1223-5
20. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003; 326: 1367.
21. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, Hotchkiss K, Graham-Brown RAC. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: A double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002; 147: 324–330
22. Bielory L. Complementary medicine for the allergist. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:33-7
23. Bindslev-Jensen C. Standardization of double-blind, placebo-controlled food challenges. *Allergy* 2001;56:75-77
24. Bircher A, Hauri U, Niederer M, Hohl C, Surber C. Stealth triamcinolone acetonide in a phytocosmetic cream. *Br J Dermatol* 2002;146:531-2
25. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 :CD003871
26. Bjorna H, Kaada B. Successful treatment of itching and atopic eczema by transcutaneous nerve stimulation. *Acupunct Electrother Res* 1987;12:101-112
27. Bjorneboe A, Soyland E, Bjorneboe G, Rajka G, Drevon C. Effect of  $\omega$ -3 fatty acid supplement on patients with atopic dermatitis. *J Intern Med Suppl* 1989;225:233-6
28. Bjorneboe A, Soyland E, Bjorneboe G-E, Rajka G, Drevon C. Effect of dietary supplementation with eicosapentaenoic acid in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1987;117:463-9
29. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM (1998) A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 102:637-644
30. Bornhövd E, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 736–743



31. Bornhövd E, Wollenberg A. Topische Immunmodulatoren zur Ekzembehandlung. *Allergo J* 2003; 12:456–462
32. Bornhövd EC, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 708–712
33. Borrek S, Hildebrandt A, Forster J. Gammalinolenic-acid-rich borage seed oil capsules in children with atopic dermatitis. A placebo-controlled double-blind study. *Klin Paediatr* 1997;209:100-4
34. Boussault P, Léauté-Labrèze C, Saubusse E et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy* 2007; 62: 1251–1256
35. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21:39-45
36. Breuer K, Haussler S, Kapp A, Werfel T. Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:55-61
37. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2004;34:817-824
38. Breuer K, Wulf A, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy* 2004;59:988-994
39. Briot A, Deraison C, Lacroix M, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med* 2009;206:1135-47
40. Brockow K, Grabenhorst P, Abeck D, Traupe B, Ring J, Hoppe U, Wolf F. Effect of gentian violet, corticosteroid and tar preparations in Staphylococcus-aureus-colonized atopic eczema. *Dermatology* 1999;199:231-236
41. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H, Worm M, Anagnostopoulos I, Kolde G, et al. Evidence for a disease-promoting effect of staphylococcus aureus-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:814-819
42. Burch JR, Harrison PV. Opiates, sleep and itch. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13: 418-9
43. Buslau M, Thaci D. Atopic dermatitis: Borage oil for systemic therapy. *Z Dermatol* 1996;182:131-2 and 134-6
44. Buslau M, Thaci D. Atopic dermatitis: Borage oil for systemic therapy. *Z Dermatol* 1996; 182:131-136
45. Bussmann C, Böckenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1292-1298
46. Callaway J, Schwab U, Harvima I, Halonen P, Mykkänen O, Hyvönen P, Järvinen T. Efficacy of dietary hempseed oil in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2005;16:87-94

46. Carruci JA, Washenik K, Weinstein A, Shupack J, Cohen DE. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134:785-786
47. Cassano N, Loconsole F, Coviello C, Vena GA. Infliximab in recalcitrant severe atopic eczema associated with contact allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19:237-40
48. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 193–200.
49. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(3):144-56.
50. Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimen on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:273-8.
51. Chisolm SS, Taylor SL, Balkrishnan R, Feldman SR. Written action plans: potential for improving outcomes in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:677-83
52. Chuang TY, Heinrich LA, Schultz MD et al. PUVA and skin cancer. A historical cohort study on 492 patients. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:173-177
53. Chung-Jen C, Hsin-Su Y. Acupuncture, electrostimulation, and reflex therapy in dermatology. *Dermatologic Therapy* 2003;16:87-92
54. Chunharas A, Wisuthsarewong W, Wananukul S, Viravan S. Therapeutic efficacy and safety of loratadine syrup in childhood atopic dermatitis treated with mometasone furoate 0.1 per cent cream. *J Med Assoc Thai* 2002 Apr;85(4):482-7
55. Cork MJ, Britton J, Butler L, et al. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol* 2003;149:582-9
56. Courtenay M, Carey N. A review of the impact and effectiveness of nurse-led care in dermatology. *J Clin Nurs* 2007;16:122-8
57. Czarnetzki BM, Brechtel B, Braun-Falco O, Christophers E, Schopf E, Reckers-Czaschka R, Baudin M, Dupuy P. Topical tiacrilast, a potent mast cell degranulation inhibitor, does not improve adult atopic eczema. *Dermatology* 1993;187:112-4
58. Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schöpf E. Body weight independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 653–659
59. Czeizel A, Dobo M. Postnatal somatic and mental development after periconceptional multivitamin supplementation. *Arch Dis Child* 1994;70:229-33
60. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60:125-136
61. Darsow U, Behrendt H, Ring J. Gramineae pollen as trigger factors of atopic eczema: evaluation of diagnostic measures using the atopy patch test. *Br J Dermatol* 1997; 137: 201-207

62. Darsow U, Forer I, Ring J. Spezifische Hyposensibilisierung bei atopischem Ekzem. *Allergologie* 2005; 28: 53-61
63. Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:544-551
64. Darsow U, Scharein E, Simon D, Walter G, Bromm B, Ring J. New aspects of itch pathophysiology: Component analysis of atopic itch using the „Eppendorf Itch Questionnaire“. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 326-331
65. Darsow U, Vieluf D, Ring J for the APT study group. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema using the tool „atopy patch test“: a randomized, double-blind multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 187-193
66. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, Swensson A, Deleuran M, Calza A-M, Lübke J, Seidenari S, Ring J. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *JEADV* 2010; 24: 317-328
67. Davaine AC, Saraux A, Prigent S, Kupfer-Bessaguet I, Roswag D, Plantin P, Schoenlaub P, Talarmin F, Zagnoli A, Misery L. Cutaneous events during treatment of chronic inflammatory joint disorders with anti-tumour necrosis factor alpha: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1471-7
68. David T, Cambridge G. Bacterial infection and atopic eczema. *Arch Dis Child* 1986;61:20-23
69. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol* 2009;129:14-30
70. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol* 2006; 154: 579–585.
71. Diepgen TL, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI (eds): *Handbook of occupational dermatology*. Springer, Berlin, 2000: 3-16
72. Diepgen TL; Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:278-86
73. Dittmar H, Pflieger D, Schempp C, Schöpf E, Simon J. Vergleichsstudie Solebäder plus UVA/B versus UVA/B-Monotherapie bei Patienten mit subakuter atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 1999;50:649-53
74. Doherty V, Sylvester DG, Kennedy CT, Harvey SG, Calthrop JG, Gibson JR. Treatment of itching in atopic eczema with antihistamines with a low sedative profile. *BMJ* 1989;298:96
75. Dotterud LK, Wilsgaard T, Vorland LH et al. The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Int J Circumpolar Health* 2008;67:254–260

76. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. The Doxepin Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 613-6
77. Dvorak M, Watkinson A, McGlone F, Rukwied R. Histamine induced responses are attenuated by a cannabinoid receptor agonist in human skin. *Inflamm Res* 2003; 52: 238-45
78. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22: 73-82
79. Eberlein B, Gulyas AF, Schultz K, Lecheler J, Flögel S, Wolfmeyer C, Thiessen K, Jakob T, Schuster T, Hollweck R, Ring J, Behrendt H. Domestic allergens and endotoxin in three hospitals offering inpatient rehabilitation for allergic diseases in the alpine mountain climate of Bavaria - The AURA study. *Int J Hyg Environ Health.*2009; 212:21-6
80. Eberlein-König B, Przybilla B, Kühnl P, Pechak J, Gebefügi I, Kleinschmidt J, Ring J. Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular activation in patients with atopic eczema and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 141-143
81. Ehlers A, Stangier U, Gieler U. Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63: 624-635
82. Eichenfield L, Hanifin J, Beck L et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003; 111: 608–616.
83. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 495–504.
84. Eichenfield LF, Thaci D, de Prost Y, Puig L, Paul C. Clinical management of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% (Elidel) in paediatric patients. *Dermatology* 2007; 215; Suppl.11: 3-17
85. Eichler R, Frank H. Die homöopathische Behandlung der Neurodermitis bei Kindern und Jugendlichen. Stuttgart: Haug, 2002
86. Eisenberg D, Davis R, Ettner S, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler R. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280:1569-75
87. Engst R, Vocks E. Hochgebirgsklimatherapie bei Dermatosen und Allergien. Wirkmechanismen, Ergebnisse und Einflüsse auf immunologische Parameter. *Rehabilitation* 2000; 39: 215-222
88. Ernst E, Resch K, Mills S. Complementary medicine - a definition. *Br J Gen Pract* 1995;45:506
89. Ernst E. Adverse effects of herbal drugs in dermatology. *Br J Dermatol* 2000;143:523-9
90. Ernst E. The usage of complementary therapies by dermatological patients: a systematic review. *Br J Dermatol* 2000;142:857-61

91. Ersser SJ, Latter S, Sibley A, Satherley PA, Welbourne S. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD004054
92. Evers AW, Duller P, de Jong EM, Otero ME, Verhaak CM, van der Valk PG, van de Kerkhof PC, Kraaimaat FW. Effectiveness of a multidisciplinary itch-coping training programme in adults with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2009;89:57-63
93. Ewing C, Ashcroft C, Gibbs A. Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1998;138:1022-1029
94. Ewing C, Gibbs A, Ashcroft C, David T. Failure of oral zinc supplementation in atopic eczema. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:507-10
95. Fairris G, Perkins P, Lloyd B, Hinks L, Clayton B. The effect on atopic dermatitis of supplementation with selenium and vitamin E. *Acta Derm Venereol* 1989;69:359-62
96. Ferreira M, Fiadeiro T, Silva M, Soares A. Topical gamma-linolenic acid therapy in atopic dermatitis. A clinical and biometric evaluation. *Allergo J* 1998;7:213-6
97. Finlay AY. Measurement of the effect of severe atopic dermatitis on quality of life. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 1996; 7: 149-159
98. Fisher P, Ward A. Complementary medicine in Europe. *BMJ* 1994;309:107-11
- Foster G, Taylor SJ, Elridge SE, Ramsay J, Griffiths CJ. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17:CD005108
99. Fung A, Look P, Chong L, But P, Wong E. A controlled trial of traditional Chinese herbal medicine in chinese patients with recalcitrant atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1999;38:387-92
100. Galli E, Chini L, Nardi S, Benincori N, Panei P, Fraioli G, Moschese V, Rossi P. Use of specific oral hyposensitization therapy to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol* 1994; 22: 18-22
101. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS et al. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2008;158:1117–1120
102. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol* 2009;160:652-658
103. Gambichler T. Management of atopic dermatitis using photo(chemo)therapy. *Arch Dermatol Res* 2009;301:197-203
104. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schäfer T, Ring J, Abeck D. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology* 2003;207:15-21
105. Gauger A. Silver-coated textiles in the therapy of atopic eczema. *Curr Probl Dermatol* 2006;33:152-64
106. Gauger A, Fischer S, Mempel M, Schaefer T, Foelster-Holst R, Abeck D, Ring J. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *J*

- Eur Acad Dermatol Venereol 2006 May; 20(5):534-41. Erratum J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20(6): 771
107. Gehring W, Bopp R, Rippke F, Gloor M. Effect of topically applied evening primrose oil on epidermal barrier function in atopic dermatitis as a function of vehicle. *Arzneimittelforschung* 1999;49:635-42
108. Gieler U, Effendy I. Psychosomatische Aspekte in der Dermatologie. *Akt Dermatol* 1984; 10: 103-160
109. Gieler U. Psychosomatic and psychobiological aspects of atopic eczema. In: Ring J, Przybilla B, Ruzicka T (eds.) *Handbook of atopic eczema*. Springer, Berlin, 2006: 544-556
110. Gieler U., Kupfer J., Niemeier V., Brosig B., Stangier U. Atopic Eczema Prevention Programs – a New Therapeutic Concept for Secondary Prevention. *Dermatol Psychosom* 2000;1:138–147
111. Gimenez-Arnau A, Barranco C, Alberola M, Wale C, Serrano S, Buchanan M. Effects of linoleic acid supplements on atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 1997;433:285-9
112. Giordano-Labadie F, Schwarze H, Bazex J. Allergic contact dermatitis from camomile used in phytotherapy. *Contact Dermatitis* 2000;42:247
113. Giryes H, Friger M, Sarov B. Treatment of atopic dermatitis in the Dead Sea area: biology and therapy of inflammatory skin diseases. *International Symposium at the Dead Sea*. Dead Sea, Israel, 1997
114. Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, et al. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:59-66.
115. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 440-6
116. Gore C, Johnson RJ, Caress AL, Woodcock A, Custovic A. The information needs and preferred roles in treatment decision-making of parents caring for infants with atopic dermatitis: a qualitative study. *Allergy* 2005;60:938-43
117. Grahovac M, Molin S, Prinz JC, Ruzicka T, Wollenberg A. Treatment of atopic eczema with oral alitretinoin. *Br J Dermatol* 2010; 162: 217–218
118. Granlund H, Erkkö P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M, Reitamo S. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Dermato Venereologica* 2001; 81: 22–27
119. Grillo M, Gassner L, Marshman G, Dunn S, Hudson P. Pediatric atopic eczema: the impact of an educational intervention. *Pediatr Dermatol* 2006;23:428-36
120. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F; Study Investigators' Group. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*. 2007;214:61-7.
121. Haider SA. Treatment of atopic eczema in children: clinical trial of 10% sodium cromoglycate ointment. *Br Med J* 1977;1:1570-2

122. Hakagawa R, Ogino Y. Effects of combination therapy with vitamins E and B2 on skin diseases. Double blind controlled clinical trial. *Skin Res* 1989;31:856-81
123. Halevy S, Sukenik S. Different modalities of spa therapy for skin diseases at the Dead Sea area. *Arch Dermatol* 1998;134:1416-20
124. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528–537.
125. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92: 44-47
126. Hanifin JM, Schneider LC, Leung DY, Ellis CN, Jaffe HS, Izu AE, et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28(2 Pt 1): 189–197
127. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, Coulie PJ. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993; 70: 127-133
128. Happle R. The essence of alternative medicine. A dermatologist's view from Germany. *Arch Dermatol* 1998;134:1455-60
129. Harari M, Shani J, Seidl V, Hristakieva E. Climatotherapy of atopic dermatitis at the Dead Sea: demographic evaluation and cost-effectiveness. *Int J Dermatol* 2000;39:59-69
130. Harper JJ, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Berth-Jones J, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 52–58
131. Haubrock M, Daschner A., Diepgen TL, Fartasch M, Gieler U, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Staab D, Wahn U, Werfel T, Wittenmeier M, Szczepanski R. Gesundheitsökonomische Aspekte der Prävention im Rahmen des Modellvorhabens zur besseren Vorsorge und Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit atopischem Ekzem (Neurodermitis) Ein nationales, prospektives Multizenterprojekt zur Entwicklung und Erprobung eines standardisierten Patientenschulungsprogramms (GADIS ) *Gesundh Ökon Qual Manag* 2009; 14:191-199
132. Hauser C, Wuethrich B, Matter L. Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis. *Dermatologica Helvetica* 1985;170:35
133. Hauss H, Proppe A, Matthies C. Vergleichende Untersuchungen zu Behandlung von trockener, juckender Haut mit einer Zubereitung aus Harnstoff und Polidocanol sowie mit einer Linolsäure-haltigen Fettcreme. Ergebnisse aus der Praxis. *Dermatosen Beruf Umwelt* 1993; 41:184-188
134. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course—a randomized, placebo-controlled and double blind study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8:990-998

135. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:127-32
136. Henz B, Jablonska S, van de Kerkhof P, Stingl G, Blaszczyk M, Vandervalk P, Veenhuizen R, Muggli R, Raederstorff D. Double-blind, multicentre analysis of the efficacy of borage oil in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1999;140:685-8
137. Henz B, Metzenauer P, O'Keefe E, Zuberbier T. Differential effects of new-generation H1-receptor antagonists in pruritic dermatoses. *Allergy* 1998;53:180-3
138. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003; 142: 155–162.
139. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.
140. Holm EA, Esmann S, Jemec GB. Patient education and morbidity in atopic eczema. *Dermatol Nurs* 2005;17:35-46
141. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, Lee KK, Ng PC. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat* 2009; 20:141-5
142. Hong SP, Kim MJ, Jung MY et al. Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement. *J Invest Dermatol* 2008;128:2880-2887
143. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009;123:808-814
144. Huss-Marp J, Eberlein-König B, Breuer K, Mair S, Ansel A, Darsow U, Krämer U, Mayer E, Ring J, Behrendt H. Influence of short term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 338-345
146. Ibler K, Dam TN, Gniadecki R, Kragballe K, Jemec GB, Agner T. Efalizumab for severe refractory atopic eczema: retrospective study on 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; Epub.
147. Incorvaia C, Pravettoni C, Mauro M, Yacoub MR, Tarantini F, Riario-Sforza GG. Effectiveness of omalizumab in a patient with severe asthma and atopic dermatitis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008;69:78-80
148. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:9-15
149. Itamura R, Hosoya R. Homeopathic treatment of Japanese patients with intractable atopic dermatitis. *Homoepathy* 2003;92:108-14
150. Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:522-6



151. Jang IG, Yang JK, Lee HJ, Yi JY, Kim HO, Kim CW, Kim TY. Clinical improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1033–1040
152. Januchowski R. Evaluation of topical vitamin B(12) for the treatment of childhood eczema. *J Altern Complement Med* 2009;15:387-9
153. Jekler J, Larko O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 697-705
154. Jensen P. Use of alternative medicine by patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990;70:421-4
155. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B, EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) Nomenclature Task Force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-824
156. Johansson SGO, Bieber Th, Dahl R, Freidmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Martell JAO, Platts-Mills TAE, Ring J, Thien F, Cauwenberge PV, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the world allergy organization. *J Allerg Clin Immunol* 2004;113:832-836
157. Kaufman HS, Roth HL. Hyposensitization with alum precipitated extracts in atopic dermatitis: a placebo-controlled study. *Ann Allergy* 1974; 32: 321-330
158. Kawakami T, Kaminishi K, Soma Y, Kushimoto T, Mizoguchi M. Oral antihistamine therapy influences plasma tryptase levels in adult atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2006;43:127-34
159. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1212-1221
160. Klövekorn W, Tepe A, Danesch U. A randomized, double-blind, vehicle-controlled, half-side comparison with a herbal ointment containing *Mahonia aquifolium*, *Viola tricolor* and *Centella asiatica* for the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45:583-91
161. Koblenzer CS, Koblenzer P. Chronic intractable atopic eczema. *Arch Dermatol* 1988;124: 1673-1677
162. Koch C, Dölle S, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Rühl R, Renz H, Worm M. Docosahexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158:786-92
163. Koo J, Arain S. Traditional Chinese Medicine for the treatment of dermatologic disorders. *Arch Dermatol* 1998;134:1388-93
164. Kowalzik L, Kleinheinz A, Weichenthal M, Ring J. Low-dose versus medium-dose UVA1 treatment in severe atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 43-45
165. Krämer U, Behrendt H, Dolgner R, Ranft U, Ring J, Willer H, Schlipkötter HW. Airway diseases and allergies in East and West German children during the first 5

- years after reunification, time trends and the impact of sulphur dioxide and total suspended particles. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 865-873
166. Krämer U, Lemmen CH, Behrendt H, Link E, Schäfer T, Gostomzyk J, Scherer G, Ring J. The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. *Br J Dermatol*. 2004;150:111-8
167. Krämer, U, Weidinger, S, Darsow, U, Möhrenschräger, M, Ring, J, Behrendt, H. Seasonality in symptom severity influenced by temperature or grass pollen: Results of a panel study in children with eczema. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 514–523
168. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:338-40
169. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, Grabbe S, Meffert H, Sönnichsen N, Czech W, Kapp A, Stege H, Grewe M, Schöpf E. High-dose UVA 1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 589-593
170. Kühn J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, Leupold W, Bergmann KC, Rolinck-Werninghaus C, Gräve M, Hultsch T, Wahn U, and the Omalizumab Rhinitis Study Group. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 274-280
171. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997; 195. 10-19
172. Kunz B, Ring J, Überla K. Frequency of contact dermatitis and contact sensitization in preschool children. *Arch Derm Res* 1990; 281:544
173. Kupfer J, Gieler U, Braun A, Niemeier V, Huzler C, Renz H. Stress and atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124: 354-355
174. Kupfer J, Gieler U, Diepgen TL, Fartasch M, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schnopp C, Szczepanski R, Staab D, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Schmid-Ott G. Structured education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents – a multicenter, randomized controlled trial. *J Psychosomatic Res* 2010; 68: 353 – 8
175. La Rosa M, Ranno C, Musarra I, Guglielmo F, Corrias A, Bellanti JADouble-blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy* 1994;73:117-22
176. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):977-85
177. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:68-72
178. Langeland T, Fagertun HE, Larsen S. Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover-designed study. *Allergy* 1994;49:22-6
179. Langley RG, Eichenfield LF, Lucky AW et al. Sustained efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% when used long-term (up to 26 weeks) to treat children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 301–307.

180. Latchman Y, Banerjee P, Poulter L, Rustin M, Brostoff J. Association of immunological changes with clinical efficacy in atopic eczema patients treated with traditional chinese herbal therapy (zemaphyte). *Int Arch Allergy Immunol* 1996;109:243-9
181. Laurant M, Reeves D, Hermens R et al. Substitution of Doctors by Nurses in Primary Care. The Cochrane Library 2004. Available at: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001271/frame.html> (accessed on 17 October 2010)
182. Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Röwert J, Audring H, Kary S, Burmester GR, Sterry W, Worm M. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007;156:486-91
183. Lee JH, Lee SJ, Kim D, Bang D. The effect of wet-wrap dressing on epidermal barrier in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1360-8
184. Lee TA, Takai T, Vu AT et al. Glucocorticoids Inhibit Double-Stranded RNA-Induced Thymic Stromal Lymphopoietin Release from Keratinocytes in an Atopic Cytokine Milieu More Effectively than Tacrolimus. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153:27-34
184. Legat F, Hofer A, Brabek E, et al. Narrowband UVB vs. medium-dose UVA1 phototherapy in chronic atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003; 139:223-224
185. Legat FJ, Wolf P. Cutaneous sensory nerves: mediators of phototherapeutic effects? *Front Biosci* 2009;14:4921-31
186. Leyden J Kligman A. The case for steroid-antibiotic combinations. *Br J Dermatol* 1977;96:179-87
187. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001; 56: 512-517
188. Lodén M, Andersson AC, Anderson C, et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:45-7.
189. Lodén M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm). *Br J Dermatol*. 1999;140:264-7.
190. Lübke J, Pournaras CC, Saurat JH. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology* 2000; 201: 249–251.
191. Lübke J. Klinische Erfahrungen mit topischen Calcineurininhibitoren in der Praxis. *Hautarzt* 2003; 54: 432–439.
192. Lübke J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:641-654
193. Ludwig G. [On the topical effect of sea water tub-baths with and without addition of an oil emulsion]. *Z Haut Geschlechtskr*1968;15;43:683-8.

194. Luger T, van Leent EJM, Graeber M, Hedgecock S, Thurston M, Kandra A, Berth-Jones J, Bjerke J, Christophers E, Knop J, Knulst AC, Morren M, Morris A, Reitamo S, Roed-Petersen J, Schoepf E, Thestrup-Petersen K, van der Valk PGM, Bos JD. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:788-794
195. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, Shpiro D, Trau H. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24:43-9
196. Mabin D, Hollis S, Lockwood J, David T. Pyridoxine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995;133:764-7
197. Majamaa H, Moisiu P, Holm K, Turjanmaa K. Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy*1999;54:851-856
198. Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:77-84
200. Malekzad F, Arbabi M, Mohtasham N, Toosi P, Jaberian M, Mohajer M, Mohammadi MR, Roodsari MR, Nasiri S. Efficacy of oral naltrexone on pruritus in atopic eczema: a double-blind, placebocontrolled study. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 2009, 23: 948–950
201. Mandelin J, Remitz A, Virtanen HM et al. One-year treatment with 0.1% tacrolimus ointment versus a corticosteroid regimen in adults with moderate to severe atopic dermatitis: A randomized, double-blind, comparative trial. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:170-4
202. Mandelin JM, Remitz A, Virtanen HM et al. A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatolog Treat*. 2010;21:167-70
203. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007; 214: 289–295.
204. Mastrandrea F, Serio G, Minelli M. Specific sub-lingual immunotherapy in atopic dermatitis. Results of a 6-year follow up of 35 consecutive patients. *Allergol Immunopathol* 2000; 28: 54-62
205. Mastrandrea F. Immunotherapy in atopic dermatitis. *Exp Opin Invest Drugs* 2001; 10: 1-15
206. Mavilia L, Mori M, Rossi R et al. 308 nm monochromatic excimer light in dermatology: personal experience and review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol* 2008;143:329-337
207. Mayser P, Kupfer J, Nemetz D, Schäfer U, Nilles M, Hort W, Gieler U. Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream - results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19: 153-159
208. Mayser P, Mayer K, Mahloudjian M, Benzing S, Kramer H, Schill, Seeger W, Grimminger F. A doubleblind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 versus n-6 fatty acid-based lipid infusion in atopic dermatitis. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:151-8

209. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate to severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9513): 839–846
210. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:923-929
211. Metze D, Reimann S, Beissert S, Luger T. Efficacy and safety of naltrexone, an oral opiate receptor antagonist, in the treatment of pruritus in internal and dermatological diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 533-9
212. Meurer M, Eichenfield LF, Ho V et al. Addition of pimecrolimus cream 1% to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind trial. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(3):157-66.
213. Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002; 205: 271–277.
214. Möhrenschrager M, Ring J. Allergy to peanut oil – clinically relevant? *JEADV* 2007; 21: 452-455
215. Monroe EW. Efficacy and safety of nalmefene in patients with severe pruritus caused by chronic urticaria and atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 135-6
216. Moore EJ, Williams A, Manias E, Varigos G, Donath S. Eczema workshops reduce severity of childhood atopic eczema. *Australas J Dermatol.* 2009;50:100-6
217. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrus J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, Behrendt H, Herbarth O, von Berg A, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich J; GINI Study Group; LISA Study Group. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1331-7
218. Morse P, Horrobin D, Manku M, Stewart J, Allen R, Littlewood S. Meta-analysis of placebo-controlled studies on the efficacy of epogam in the treatment of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1989;121:75-90
219. Mosca M, Albani-Rocchetti G, Vignini MA, Ubezio S, Nume AG, Di Silverio A. La vaccinerapia sublinguale nella dermatite atopica. *G Ital Dermatol Venereol* 1993; 128: 79-83
220. Mostefa-Kara N, Pauwels A, Pines E, Biour M, Levy V. Fatal hepatitis after herbal tea. *Lancet* 1992;Sep 12;340(8820):674
221. Moul DK, Routhouska SB, Robinson MR, Korman NJ. Alefacept for moderate to severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:984-9
222. Mrowietz U, Czech W, Huber J, Mensing H, Ruzicka T, Schöpf E, Schopf R, Wahn U. Therapie mit Ciclosporin in der Dermatologie. [www.awmf.org](http://www.awmf.org); Leitlinie 013/013 (2006)
223. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schäfer T; German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI); Society of German Allergologists (ADA); German Society for Pediatric and Adolescent Medicine

- (DGKJ); German Society of Dermatology (DDG); German Society of Pediatric Allergology (GPA). Allergy Prevention. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010 ;8:718-24
224. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiedzdziski Z, Wankiewicz A, Marks R, Protas-Drozd F, Mikaszewska M. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with a nocturnal itching and scratching component. *Dermatology* 2002;205:40-5
225. Murata H, Kibata S, Tani M, Wataya-Kaneda M, Katayama I. Effects of nonsedating antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. *Allergy* 2010; 65: 924-932
226. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147: 308–315
227. Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32:23-7
228. Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, Higaki Y, Kawashima M, Torii H, Harada S. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994;344:883
229. Niebel G. (ed.) Behavioral medicine of chronic dermatological disorders – interdisciplinary perspectives on atopic dermatitis and its treatment. Huber, Bern 1990
230. Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T. Antibiotic treatment of cutaneous infections with *Staphylococcus aureus* in patients with atopic dermatitis: current antimicrobial resistances and susceptibilities. *Exp Dermatol* 2008;17:953-957
231. Niebuhr M, Werfel T: Innate immunity, allergy and atopic dermatitis, *Curr Opinion Allergy Clin Immunol*, 2010, in press
232. Niggemann B. The role of the atopy patch test (APT) in diagnosis of food allergy in infants and children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:37-40
233. Noh G, Lee K. Successful interferon alpha therapy in atopic dermatitis of Besnier's prurigo pattern with normal serum IgE and blood eosinophil fraction: Randomized case-controlled study. *Cytokine* 2001; 13: 124–128
234. Noh G, Lee KJ. Pilot study of IFN-gamma-induced specific hyposensitization for house dust mites in atopic dermatitis: IFN-gamma-induced immune deviation as a new therapeutic concept for atopic dermatitis. *Cytokine* 2000; 12: 472-6
235. Noren P, Melin L. The effect of combined topical steroid and habit-reversal treatment in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989; 121: 359-366
236. Norreslet M, Jemec G B.E ., Traulsen J. M.: Involuntary autonomy: Patients' perceptions of physicians, conventional medicines and risks in the management of atopic dermatitis. *Social Science & Medicine* 2009;69:1409–1415
237. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Bihari IC, Katzer K, Laifaoui J, Plötz S, Kapp A, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, Ring J, de Bruin-Weller MS. No effect of anti-interleukin-5 therapy (mepolizumab) on the atopy patch test in atopic dermatitis patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:290-4
238. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, Katzer K, Wulf A, Laifaoui J, Hijnen DJ, Plötz S, Knol EF, Kapp A, Bruijnzeel-Koomen CA, Ring J, de Bruin-Weller MS.

- Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005;60:693-6
239. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, Canonica GW, Passalacqua G. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: A randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 164-170
240. Palmer CN, Irvine AE, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441-6.
241. Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1184–1186.
242. Patrizi A, Savoia F, Giacomini F et al. The effect of summer holidays and sun exposure on atopic dermatitis. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144:463-6
243. Patzelt-Wenczler R, Ponce-Pöschl E. Proof of efficacy of Kamillosan Cream in atopic eczema. *Eur J Med Res* 2000;5:171-5
244. Perharic L, Shaw D, Leon C, De Smet P, Murray V. Possible association of liver damage with the use of Chinese herbal medicine for skin disease. *Vet Hum Toxicol* 1995;37:562-6
245. Peserico A, Städtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 801-807
246. Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, Fuquin J, Athanasiadis GI, Irnich D, Raap U, Schober W, Behrendt H, Ring J, Darsow U. Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema – a blinded, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Allergy* 2010; 65: 903-910
247. Pittler M, Armstrong N, Cox A, Collier P, Hart A, Ernst E. Randomized, double-blind, placebocontrolled trial of autologous blood therapy for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003;148:307-313
248. Pugashetti R, Lim HW, Koo J. Broadband UVB revisited: Is the narrowband UVB fad limiting our therapeutic options? *J Dermatolog Treat.* 2009 Nov 7.
249. Queille C, Pommarede R, Saurat J-H. Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood. *Pediatr Dermatol* 1984; 1: 246–253.
250. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 507–513.
251. Raap U, Werfel T, Jaeger B, Schmid-Ott G Atopische Dermatitis und psychischer Stress. *Hautarzt* 2003; 54: 925-929
252. Radulescu M, Bock M, Bruckner T, Ellsäßer G, Fels H, Diepgen TL. Health education about occupational allergies and dermatoses for adolescents. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:576-81

253. Reekers R, Busche M, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104: 466-472
254. Reimann S, Luger T, Metze D. Topische Anwendung von Capsaicin in der Dermatologie zur Therapie von Juckreiz und Schmerz. *Hautarzt* 2000;51:164-172
255. Reinhold U, Kukel S, Brzoska J, Kreysel HW. Systemic interferon gamma treatment in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:58-63
256. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 396–398.
257. Reitamo S, Rustin M, Harper J et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol* 2008; 159: 942–951.
258. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 547–555.
259. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 539–546.
260. Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E et al. Safety and efficacy of 1year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999–1006.
261. Remy W, Rakoski J, Siebenwirth J, Ulm K, Wiesenauer M. Classical homoeopathic treatment in atopic dermatitis. Study protocol. *Allergologie* 1995;18:246-52
262. Siebenwirth J, Lüdtke R, Remy W, Rakoski J, Borelli S, Ring J. Wirksamkeit von klassischhomöopathischer Therapie bei atopischem Ekzem. *Forsch Komplement Med.* 2009; 16: 315-323
263. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, et al. Narrow-band ultraviolet B and broadband ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 2012-2016
264. Ricci G, Bendandi B, Aiazzi R, Patrizi A, Masi M. Three years of Italian experience of an educational program for parents of young children affected by atopic dermatitis: improving knowledge produces lower anxiety levels in parents of children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:1-5
265. Ricci G, Patrizi A, Bendandi B, Menna G, Varotti E, Masi M. Clinical effectiveness of a silk fabric in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 127-131
266. Ring J, Kunz B. Unsaturated fatty acids in the treatment of atopic eczema. In: Ruzicka T, Ring J, Przybilla B, eds. *Handbook of atopic eczema*. Berlin: Springer, 1991:429-34
267. Ring J, Palos E, Zimmermann F. Psychosomatische Aspekte der Eltern-Kind-Beziehung bei atopischem Ekzem im Kindesalter. *Hautarzt* 1986; 37: 560-567



268. Ring J. Successful hyposensitization treatment in atopic eczema: results of a trial in monozygotic twins. *Br J Dermatol* 1982; 107: 597-602
269. Ring J, Ruzicka Th, Przybilla B (eds.). *Handbook of atopic eczema*. Berlin, New York: Springer, 2nd ed., 2006
270. Ring J, Barker J, Behrendt H, Braathen L, Darsow U, Dubertret L, Giannetti A, Hawk J, Hönigsmann H, Kemeny L, Luger T, Meurer M, Murphy G, Peserico A, Reunala T, Saurat J, Sterry W, van de Kerkhoff P. Review of the potential photocarcinogenicity of topical calcineurin inhibitors. *JEADV* 2005;19:663-671
271. Ring J, Abraham A, de Cuyper C, Kim K, Langeland T, Parra V, Pigatto P, Reunala T, Szczepanski R, Möhrenschrager M, Bräutigam M, Rossi AB, Meents-Kopecky E, Schneider D. Control of atopic eczema with pimecrolimus cream 1 % under daily practice conditions: results of a > 2000 patient study. *JEADV* 2008;22:195-203
272. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggeman B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenge in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;103:548-553
273. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 816–821.
274. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, Kaszuba A, Bissonnette R, Varjonen E, Holló P, Cambazard F, Lahfa M, Elsner P, Nyberg F, Svensson A, Brown TC, Harsch M, Maares J. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebocontrolled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008; 158:808-17
275. Salo H, Pekurinen M, Granlund H, Nuutinen M, Erkkö P, Reitamo S. An economic evaluation of intermittent cyclosporine. A therapy versus UVAB phototherapy in the treatment of patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 138–141
276. Schachner L, Field T, Hernandez-Reif M, Duarte A, Krasnegor J. Atopic dermatitis symptoms decreased in children following massage therapy. *Pediatr Dermatol* 1998;15:390-5
277. Schäfer T, Borowski C, Diepgen TL, Hellermann M, Piechotowski I, Reese I, Roos T, Schmidt S, Sitter H, Werfel T, Gieler U, und weitere Mitglieder der Konsensusgruppe des Aktionsbündnisses Allergieprävention. Allergieprävention. Evidenzbasierte und konsenterte Leitlinie des Aktionsbündnisses Allergieprävention (abap) – Kurzfassung. *Allergo J* 2004; 13: 252-260.
278. Schäfer T, Riehle A, Wichmann H, Ring J. Alternative medicine and allergies: Prevalence, patterns of use, and costs. *Allergy* 2002;75:694-700
279. Schempp C, Hezel S, Simon J. Behandlung der subakuten atopischen dermatitis mit Johanniskraut-Creme – Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Halbseitendesign. *Hautarzt* 2003;54:248-53
280. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Gerstenhauer M, Landthaler M, Hofstadter F, Stolz W. Dead Sea treatment - principle for outpatient use in atopic dermatitis: safety

- and efficacy of synchronous balneophototherapy using narrowband UVB and bathing in Dead Sea salt solution. *Eur J Dermatol* 2002;12:543-8
281. Schnopp C, Holtmann C, Stock S et al. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis: a vehicle-controlled trial. *Dermatology* 2002; 204: 56–59.
282. Schommer A, Matthies C, Petersen I, Augustin M. Effektivität einer Polidocanol-Harnstoff-Kombination bei trockener, juckender Haut. Ergebnisse einer methodisch geprüften Anwendungsbeobachtung. *Akt Dermatol* 2007; 33: 33-38
283. Schoeni M, Nikolaizik W, Schoni-Affolter F. Efficacy trial of bioresonance in children with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:238-46
284. Sedivá A, Kayserová J, Vernerová E, Poloucková A, Capková S, Spísek R, Bartůnková J. Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1515-6
285. Seidenari S, Giusti F, Bertoni L, Mantovani L. Combined skin and patch testing enhances identification of peanut-allergic patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2003;58:495-499
286. Senapati S, Banerjee S, Gangopadhyay D. Evening primrose oil is effective in atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:447-52
287. Shah M, Mohanraj M. High levels of fusidic acid resistant *Staphylococcus aureus* in dermatology patients. *Br J Dermatol* 2003;148:1018-1020
288. Shani J, Seidl V, Hristakieva E, Stanimirovic A, Burdo A, Harari M. Indications, contraindications and possible side-effects of climatotherapy at the Dead-Sea. *Int J Dermatol* 1997;36:481-92
289. Shani J, Seidl V, Hristakieva E, Stanimirovic A, Burdo A, Harari M. Indications, contraindications and possible side effects of climatotherapy at the Dead Sea. *Int J Dermatol* 1997;36:481-492
290. Shapira M, Raphaelovich Y, Gilad L, Or R, Dumb A, Ingber A. Treatment of atopic dermatitis with herbal combination of *Eleutherococcus*, *Achillea millefolium*, and *Lamium album* has no advantage over placebo: a double blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:691-3
291. Shaw M, Morrell DS, Goldsmith LA. A study of targeted enhanced patient care for pediatric atopic dermatitis (STEP PAD). *Pediatr Dermatol* 2008;25:19-24
292. Sheehan M, Atherton D. A controlled trial of traditional chinese medicinal plants in widespread nonexudative atopic eczema. *Br J Dermatol* 1992;126:179-84
293. Sheehan M, Atherton D. One-year follow up of children treated with Chinese medicinal herbs for atopic eczema. *Br J Dermatol* 1994;130:488-93
294. Sheehan M, Rustin M, Atherton D, Buckley C, Harris D, Brostoff J. Efficacy of traditional chinese herbal therapy in adult atopic dermatitis. *Lancet* 1992;340:13-17
295. Sheehan M, Stevens H, Ostlere L, Atherton D, Brostoff J, Rustin M. Follow-up of adult patients with atopic eczema treated with Chinese herbal therapy for 1 year. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:136-40

286. Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:530-7
287. Sidbury R, Sullivan A, Thadhani R, Camargo CJ. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159:245-7
288. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Spezifische Immuntherapie bei der Behandlung von Patienten mit atopischer Dermatitis. Ergebnisse einer placebokontrollierten Doppelblindstudie. *Allergologie* 2006; 29: 171-183
289. Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:122-8
290. Simon D, Wittwer J, Kostylina G, Buettiker U, Simon HU, Yawalkar N. Alefacept (lymphocyte function-associated molecule 3/IgG fusion protein) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:423-4
291. Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:535-42
292. Smidt S, Thyen U, Chaplin J, Mueller-Godeffroy E; European DISABKIDS Group. Cross-cultural development of a child health care questionnaire on satisfaction, utilization, and needs. *Ambul Pediatr* 2007;7:374-82
293. Soyland E, Funk J, Rajka G, Sandberg M, Thune P, Rustad L. Dietary supplementation with very longchain n-3 fatty acids in patients with atopic dermatitis. A double-blind, multicentre study. *Br J Dermatol* 1994;130:757-64
294. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Szczepanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicenter, randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332:933-8
295. Stainer R, Matthews S, Arshad SH, McDonald S, Robinson J, Schapira C, Foote KD, Baird-Snell M, Gregory T, Pollock I, Stevens MT, Edwards AM. Efficacy and acceptability of a new topical skin lotion of sodium cromoglicate (Altoderm) in atopic dermatitis in children aged 2-12 years: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2005;152:334-41.
296. Stalder F, Taïeb A and ETFAD. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORACD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31
297. Stalder JF, Barbarot S. Atopic dermatitis school: therapeutic education of atopic patients. *Rev Prat* 2006; 56: 273-6
298. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, Heuft G, Luger TA, Schneider G. Treatment of Chronic Pruritus with the Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors Paroxetine and Fluvoxamine: Results of an open-labeled, two-arm Proof-of-concept Study. *Acta Derm Venereol* 2009; 89:45-51

299. Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T Tofte, SJ, Cooper KD. Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. *Arch Dermatol* 1998;134:799-804
300. Strömberg L. Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatr* 2002;91:1044-1049
301. Stücker M, Pieck C, Stoerb C, Niedner R, Hartung J, Altmeyer P. Topical vitamin B12--a new therapeutic approach in atopic dermatitis-evaluation of efficacy and tolerability in a randomized placebo-controlled multicentre clinical trial. *Br J Dermatol* 2004;150:977-83
302. Syed S, Weibel L, Kennedy H et al. A pilot study showing pulsed-dye laser treatment improves localized areas of chronic atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33:243-8
303. Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:614-8.
304. Takiguchi R, Tofte S, Simpson B, Harper E, Blauvelt A, Hanifin J, Simpson E. Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:222-7
305. Takwale A, Tan E, Agarwal S, Barclay G, Ahmed I, Hotchkiss K, Thompson J, Chapman T, Berth-Jones J. Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. *BMJ* 2003;327:1385-8
306. Tan B, Weald D, Strickland I, Friedman P. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 15-18
- Tan BB, Weald D, Dawn, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347: 1385-1387
307. Thaci D, Chambers C, Sidhu M et al. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Feb 10
308. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348–1356
309. Thaçi D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:52-6
310. Tominaga M, Tengara S, Kamo A et al. Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2009;55:40-6
311. Triebkorn A, Drosner M. "Alternativ-medizinische" Behandlungsmethoden in der Beurteilung von Allergikern und chronisch Hautkranken. *H+G Zeitschrift für Hautkrankheiten* 1989;64:487-94

312. Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, Menchini G. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *International Journal of Dermatology* 2002;41:146-50
313. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN Position Paper: Present status of the atopy patch test – position paper of the Section on Dermatology and the Section on Pediatrics of the EAACI. *Allergy* 2006;61:1377-1384
314. Tzaneva S, Kittler H, Holzer G et al 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to mediumdose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial. *Br J Dermatol.* 2010;162:655-60
315. Vähävihi K, Ylianttila L, Salmelin R et al. Heliotherapy improves vitamin D balance and atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2008;158:1323-8
316. Valsecchi R, Di Landro A, Pansera B, Reseghetti A. Gammalinolenic acid in the treatment of atopic dermatitis (1). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996;7:77-9
317. Van der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG et al.. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1114–1121
318. Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 805–809
319. Van Os Medendorp H, Ros W J G, Eland-De Kok P C M, Kennedy C, Thio B H, Van Der Schuur-Van Der Zande A, Grypdonck M H F, Bruijnzeel-Koomen C A F M. Effectiveness of the nursing programme 'Coping with itch': a randomized controlled study in adults with chronic pruritic skin disease. *British J Dermatol* 2007;156:1235-1244
320. Vender R. Alternative treatments for atopic dermatitis: a selected review. *Skin Therapy Letter* 2002;7:1-5
321. Verallo-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2008;19:308-15
322. Vestergaard C, Deleuran M, Kragballe K. Two cases of atopic dermatitis-like conditions induced in psoriasis patients treated with infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1272-4
323. Vieluf D, Wieben A, Ring J. Oral provocation tests with food additives in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 232-233
324. Vigo PG, Girgis KR, Pfuetze BL, Critchlow ME, Fisher J, Hussain I. Efficacy of anti-IgE therapy in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:168-70
325. Vocks E, Borelli S, Rakoski J. Climatotherapy in atopic dermatitis. *Allergologie* 1994; 17: 208-213 Wahlgren CF, Hägermark O, Bergström R The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990;122:545-51

326. Wahn U, Bos J, Goodfield M et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110: 1–8.
327. Walsh P, Aeling J, Huff L, Weston W. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 501–503.
- Wang L, Lu L. Analysis of 162 reported cases of side effects of Chinese medical material. *J Beijing Clin Pharm* 1992;5:50-55
328. Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitisation to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 1978; II: 912-915
329. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ: An open-label, doseranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007; 156: 346–51
330. Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, Scheewe S, Scheidt R, Schmid-Ott G, Schnopp C, Staab D, Szczeplanski R, Werfel T, Wittenmeier M, Wahn U, Gieler U. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta Derm Venereol* 2008;88:234-9
331. Weisshaar E, Forster C, Dotzer M, Heyer G. Experimentally induced pruritus and cutaneous reactions with topical antihistamine and local analgesics in atopic eczema. *Skin Pharmacol* 1997;10: 183-90
332. Weisshaar E, Heyer G, Forster C, et al. Effect of topical capsaicin on the cutaneous reactions and itching to histamine in atopic eczema patients compared to healthy skin. *Arch Dermatol Res* 1998;290: 306
333. Werfel T, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Fölster-Holst R, Friedrichs F, Gieler U, Heratizadeh A, Kapp A, Przybilla B, Rietschel E, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Sitters H, Staab D, Szczeplanski R, Vieluf D, Voigtmann I, Worm M. Atopic dermatitis: S2 guideline. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7 Suppl 1:S1-46
334. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, Worm M. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy.* 2007;62:723-728
335. Werfel T, Breuer K, Ruéff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, Ruzicka T, Brehler R, Wolf H, Schnitker J, Kapp A. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy* 2006;61:202-205
336. Werfel T, Breuer K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.*2004;4:379-85
337. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 73–74.
338. Wichmann K, Uter W, Weiss J, Breuer K, Heratizadeh A, Mai U, Werfel T: Isolation of  $\alpha$ -toxin producing *Staphylococcus aureus* from the skin of highly sensitized adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009 161:300-5

339. Williams HC, Burney PG, Hay RJ et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994; 131: 383-396
340. Williams HC (ed) *Atopic Dermatitis. The epidemiology, causes and prevention of atopic eczema.* Cambridge University Press 2000
341. Williams H C .Educational programmes for young people with eczema. One size does not fit all *BMJ* 2006;332:923-924
342. Williams HC, Grindlay DJ. What's new in atopic eczema? An analysis of the clinical significance of systematic reviews on atopic eczema published in 2006 and 2007. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:685-688
343. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH et al. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 667-674
346. Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S et al. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 198-205
347. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008; 63: 742–750
348. Wollenberg A, Sidhu MK, Odeyemi I et al. Economic evaluation of secondary prophylactic treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1322–1330
349. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy* 2009; 64: 276-278
350. Wollenberg A, Frank R, Kroth J et al. Proactive therapy of atopic eczema - an evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7:117-121
351. Wollenschläger I, Hermann J, Ockenfels HM. [Targeted UVB-308 nm (NUVB) therapy with excimer laser in the treatment of atopic dermatitis and other inflammatory dermatoses]. *Hautarzt* 2009;60:898-906
352. Woodmanse DP, Simon RA. A pilot study examining the role of zileuton in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:548-552
353. Wüthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated („extrinsic“) and the nonallergic („intrinsic“) AEDS. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003; 13: 1-5
354. Zabawski EJ, Kahn MA, Gregg LJ. Treatment of atopic dermatitis with zafirlukast. *Dermatol Online J* 1999; 5:10
355. Zachariae H, Cramers M, Herlin T, Jensen J, Kragballe K, Ternowitz T, Thestrup-Pedersen K. Nonspecific immunotherapy and specific hyposensitization in severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* 1985; 114: 48-54
356. Zimmermann J, Utermann S. Photo-brine therapy in patients with psoriasis and neurodermatitis. *Hautarzt* 1994;45:849-53
357. Zollner T, Wichelhaus T, Hartung A, Von Mallinckrodt C, Wagner T, Brade V, et al. Colonization with superantigen-producing staphylococcus aureus is

associated with increased severity of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2000;30:994-1000

358. Zurbriggen B, Wuthrich B, Cachelin AB, Wili PB, Kagi MK. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis. A double-blind, single-centre, crossover pilot study. *Dermatology* 1999; 198: 56–60

**Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. AAD - American Academy of Dermatology. 2014**

1. Nankervis H, Maplethorpe A, Williams HC. Mapping randomized controlled trials of treatments for eczema--the GREAT database (the Global Resource of Eczema Trials: a collection of key data on randomized controlled trials of treatments for eczema from 2000 to 2010). *BMC dermatology*. 2011; 11:10. [PubMed: 21592376]

2. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association “Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50:391–404. [PubMed: 14988682]

3. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:1176–1193. [PubMed: 22813359]

4. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26:1045–1060. [PubMed: 22805051]

5. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131:295–299. e1–27. [PubMed: 23374261]

6. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice*. 2004; 17:59–67. [PubMed: 15014055]

7. American Academy of Dermatology. [Accessed November 2011] Administrative Regulations; Evidence Based Clinical Practice Guidelines. Available at: [www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/AR/AR%20-%20Evidence-Based%20Clinical%20Guideline.pdf](http://www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/AR/AR%20-%20Evidence-Based%20Clinical%20Guideline.pdf).

8. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30:35–39. [PubMed: 8277028]

9. Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, Kennedy CT, Golding J, Team AS. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004; 15:221–229. [PubMed: 15209954]



10. Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2012; 31:S18–S22. [PubMed: 23021781]
11. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Galecki W, Raczka A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 1994; 189:41–46. [PubMed: 8003784]
12. Mevorah B, Frenk E, Wietlisbach V, Carrel CF. Minor clinical features of atopic dermatitis. Evaluation of their diagnostic significance. *Dermatologica*. 1988; 177:360–364. [PubMed: 3234581]
13. Gu H, Chen XS, Chen K, Yan Y, Jing H, Chen XQ, et al. Evaluation of diagnostic criteria for atopic dermatitis: validity of the criteria of Williams et al. in a hospital-based setting. *Br J Dermatol*. 2001; 145:428–433. [PubMed: 11531832]
14. Haileamlak A, Lewis SA, Britton J, Venn AJ, Woldemariam D, Hubbard R, et al. Validation of the International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) and U.K. criteria for atopic eczema in Ethiopian children. *Br J Dermatol*. 2005; 152:735–741. [PubMed: 15840106]
15. Lan CC, Lee CH, Lu YW, Lin CL, Chiu HH, Chou TC, et al. Prevalence of adult atopic dermatitis among nursing staff in a Taiwanese medical center: a pilot study on validation of diagnostic questionnaires. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61:806–812. [PubMed: 19595479]
16. Diepgen TL, Sauerbrei W, Fartasch M. Development and validation of diagnostic scores for atopic dermatitis incorporating criteria of data quality and practical usefulness. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49:1031–1038. [PubMed: 8780613]
17. De D, Kanwar AJ, Handa S. Comparative efficacy of Hanifin and Rajka's criteria and the UK working party's diagnostic criteria in diagnosis of atopic dermatitis in a hospital setting in North India. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20:853–859. [PubMed: 16898910]
18. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. The number of diagnostic features in patients with atopic dermatitis correlates with dryness severity. *Acta Derm Venereol*. 1998; 78:387–388. [PubMed: 9779267]
19. Samochocki Z, Dejewski J. A comparison of criteria for diagnosis of atopic dermatitis in children. *World J Pediatr*. 2012; 8:355–358. [PubMed: 23151864]
20. Samochocki Z, Paulochowska E, Zabielski S. Prognostic value of Hanifin and Rajka's feature sets in adult atopic dermatitis patients. *J Med*. 2000; 31:177–182. [PubMed: 11280449]
21. Chalmers DA, Todd G, Saxe N, Milne JT, Tolosana S, Ngcelwane PN, et al. Validation of the U.K. Working Party diagnostic criteria for atopic eczema in a Xhosa-speaking African population. *Br J Dermatol*. 2007; 156:111–116. [PubMed: 17199576]
22. Firooz A, Davoudi SM, Farahmand AN, Majdzadeh R, Kashani N, Dowlati Y. Validation of the diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1999; 135:514–516. [PubMed: 10328189]

23. Saeki H, Iizuka H, Mori Y, Akasaka T, Takagi H, Kitajima Y, et al. Community validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in Japanese elementary schoolchildren. *J Dermatol Sci.* 2007; 47:227–231. [PubMed: 17544635]
24. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49:1088–1095. [PubMed: 14639390]
25. Johnke H, Vach W, Norberg LA, Bindslev-Jensen C, Host A, Andersen KE. A comparison between criteria for diagnosing atopic eczema in infants. *Br J Dermatol.* 2005; 153:352–358. [PubMed: 16086748]
26. Williams, HC Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2005; 352:2314–2324. [PubMed: 15930422]
27. Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeftang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2008; 158:754–765. [PubMed: 18241277]
28. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013
29. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116:377–383. [PubMed: 16083793]
30. Murat-Susic S, Lipozencic J, Zizic V, Husar K, Marinovic B. Serum eosinophil cationic protein in children with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2006; 45:1156–1160. [PubMed: 17040428]
31. Schulte-Herbruggen O, Folster-Holst R, von Elstermann M, Augustin M, Hellweg R. Clinical relevance of nerve growth factor serum levels in patients with atopic dermatitis and psoriasis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007; 144:211–216. [PubMed: 17579279]
32. Amon U, Memmel U, Stoll R, Amon S. Comparison of severity scoring of atopic dermatitis values and serum levels of eosinophil cationic protein and mast cell tryptase for routine evaluation of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2000; 80:284–286. [PubMed: 11028863]
33. Dhar S, Malakar R, Chattopadhyay S, Banerjee R, Ghosh A. Correlation of the severity of atopic dermatitis with absolute eosinophil counts in peripheral blood and serum IgE levels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005; 71:246–249. [PubMed: 16394432]
34. Gerdes S, Kurrat W, Mrowietz U. Serum mast cell tryptase is not a useful marker for disease severity in psoriasis or atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009; 160:736–740. [PubMed: 19076976]
35. Aral M, Arican O, Gul M, Sasmaz S, Kocturk SA, Kastal U, et al. The relationship between serum levels of total IgE, IL-18, IL-12, IFN-gamma and disease severity in children with atopic dermatitis. *Mediators Inflamm.* 2006; 2006:73098. [PubMed: 17047294]
36. Di, Lorenzo G.; Gangemi, S.; Merendino, RA.; Minciullo, PL.; Cannavo, SP.; Martinelli, N., et al. Serum levels of soluble CD30 in adult patients affected by atopic

- dermatitis and its relation to age, duration of disease and Scoring Atopic Dermatitis index. *Mediators Inflamm.* 2003; 12:123–125. [PubMed: 12775363]
37. El Mongy S, Metwaly SS, Arafat MS, Hady HA. Serum levels of soluble CD30 in patients with atopic dermatitis: correlations with age, disease duration and severity. *The Egyptian journal of immunology / Egyptian Association of Immunologists.* 2008; 15:123–129. [PubMed: 20306677]
38. Ezzat MH, Hasan ZE, Shaheen KY. Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: elevated levels correlate with severity scoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25:334–339. [PubMed: 21294778]
39. Jahnz-Rozyk K, Targowski T, Paluchowska E, Owczarek W, Kucharczyk A. Serum thymus and activation-regulated chemokine, macrophage-derived chemokine and eotaxin as markers of severity of atopic dermatitis. *Allergy.* 2005; 60:685–688. [PubMed: 15813816]
40. Nakazato J, Kishida M, Kuroiwa R, Fujiwara J, Shimoda M, Shinomiya N. Serum levels of Th2 chemokines, CCL17, CCL22, and CCL27, were the important markers of severity in infantile atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19:605–613. [PubMed: 18266834]
41. Rodriguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 123:1361–1370. e7. [PubMed: 19501237]
42. Peters AS, Kellberger J, Vogelberg C, Dressel H, Windstetter D, Weinmayr G, et al. Prediction of the incidence, recurrence, and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126:590–595. e1–3. [PubMed: 20816192]
43. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985–2010. *PloS one.* 2011; 6:e17520. [PubMed: 21533286]
44. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120:1389–1398. [PubMed: 17910890]
45. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2012; 67:99–106. [PubMed: 21951293]
46. Charman DP, Varigos GA. Grades of severity and the validation of an atopic dermatitis assessment measure (ADAM). *J Outcome Meas.* 1999; 3:162–175. [PubMed: 10204325]
47. Carel K, Bratton DL, Miyazawa N, Gyorkos E, Kelsay K, Bender B, et al. The Atopic Dermatitis Quickscore (ADQ): validation of a new parent-administered atopic dermatitis scoring tool. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101:500–507. [PubMed: 19055204]
48. Sprickelman AB, Tupker RA, Burgerhof H, Schouten JP, Brand PL, Heymans HS, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of three scoring systems. *Allergy.* 1997; 52:944–999. [PubMed: 9298180]

49. Angelova-Fischer I, Bauer A, Hippler UC, Petrov I, Kazandjieva J, Bruckner T, et al. The objective severity assessment of atopic dermatitis (OSAAD) score: validity, reliability and sensitivity in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2005; 153:767–73. [PubMed: 16181458]
50. Charman CR, Venn AJ, Williams H. Measuring atopic eczema severity visually: which variables are most important to patients? *Arch Dermatol.* 2005; 141:1146–1151. discussion 51. [PubMed: 16172312]
51. Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, Holm EA, De Raeve L, Seidenari S, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. *Allergy.* 2011; 66:1114–1121. [PubMed: 21414011]
52. Housman TS, Patel MJ, Camacho F, Feldman SR, Fleischer AB Jr, Balkrishnan R. Use of the Self-Administered Eczema Area and Severity Index by parent caregivers: results of a validation study. *Br J Dermatol.* 2002; 147:1192–1198. [PubMed: 12452870]
53. van Velsen SG, Knol MJ, Haeck IM, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. The Self-administered Eczema Area and Severity Index in children with moderate to severe atopic dermatitis: better estimation of AD body surface area than severity. *Pediatr Dermatol.* 2010; 27:470–475. [PubMed: 20796235]
54. Wolkerstorfer A, de Waard van der Spek FB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Oranje AP. Scoring the severity of atopic dermatitis: three item severity score as a rough system for daily practice and as a pre-screening tool for studies. *Acta Derm Venereol.* 1999; 79:356–359. [PubMed: 10494710]
55. Jemec GB, Esmann S, Holm EA, Tycho A, Jorgensen TM. Time spent on treatment (TSOT). An independent assessment of disease severity in atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2006; 15:119–124.
56. Holm EA, Jemec GB. Time spent on treatment of atopic dermatitis: a new method of measuring pediatric morbidity? *Pediatr Dermatol.* 2004; 21:623–627. [PubMed: 15575843]
57. Schmitt J, Spuls P, Boers M, Thomas K, Chalmers J, Roekevisch E, et al. Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy.* 2012; 67:1111–1117. [PubMed: 22844983]
58. Chamlin SL, Lai JS, Cella D, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, et al. Childhood Atopic Dermatitis Impact Scale: reliability, discriminative and concurrent validity, and responsiveness. *Arch Dermatol.* 2007; 143:768–772. [PubMed: 17576944]
59. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol.* 2001; 144:104–110. [PubMed: 11167690]
60. Augustin M, Lange S, Wenninger K, Seidenglanz K, Amon U, Zschocke I. Validation of a comprehensive Freiburg Life Quality Assessment (FLQA) core questionnaire and development of a threshold system. *Eur J Dermatol.* 2004; 14:107–113. [PubMed: 15197001]
61. Evers AW, Duller P, van de Kerkhof PC, van der Valk PG, de Jong EM, Gerritsen MJ, et al. The Impact of Chronic Skin Disease on Daily Life (ISDL): a

- generic and dermatology-specific health instrument. *Br J Dermatol*. 2008; 158:101–108. [PubMed: 17999699]
62. Smidt AC, Lai JS, Cella D, Patel S, Mancini AJ, Chamlin SL. Development and validation of Skindex-Teen, a quality-of-life instrument for adolescents with skin disease. *Arch Dermatol*. 2010; 146:865–869. [PubMed: 20713817]
63. Kondo-Endo K, Ohashi Y, Nakagawa H, Katsunuma T, Ohya Y, Kamibeppu K, et al. Development and validation of a questionnaire measuring quality of life in primary caregivers of children with atopic dermatitis (QPCAD). *Br J Dermatol*. 2009; 161:617–625. [PubMed: 19438436]
64. Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2001; 5:105–110. [PubMed: 11443481]
65. Wittkowski A, Richards HL, Griffiths CE, Main CJ. The impact of psychological and clinical factors on quality of life in individuals with atopic dermatitis. *J Psychosom Res*. 2004; 57:195–200. [PubMed: 15465076]
66. Linnet J, Jemec GB. An assessment of anxiety and dermatology life quality in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1999; 140:268–272. [PubMed: 10233221]
67. Hon KL, Kam WY, Lam MC, Leung TF, Ng PC. CDLQI, SCORAD and NESS: are they correlated? *Qual Life Res*. 2006; 15:1551–1558. [PubMed: 16826438]
68. Misery L, Finlay AY, Martin N, Boussetta S, Nguyen C, Myon E, et al. Atopic dermatitis: impact on the quality of life of patients and their partners. *Dermatology*. 2007; 215:123–129. [PubMed: 17684374]
9. Chamlin SL, Mattson CL, Frieden IJ, Williams ML, Mancini AJ, Cella D, et al. The price of pruritus: sleep disturbance and cosleeping in atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159:745–750. [PubMed: 16061782]
70. Hon KL, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Chuh A, Ng PC. Does age or gender influence quality of life in children with atopic dermatitis? *Clin Exp Dermatol*. 2008; 33:705–709. [PubMed: 18681872]
71. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, Rapp SR, Rasette N, Yosipovitch G. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol*. 2009; 160:642–644. [PubMed: 19067703]
72. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *International journal of clinical practice*. 2006; 60:984–992. [PubMed: 16893440]
73. Weisshaar E, Diepgen TL, Bruckner T, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, et al. Itch intensity evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88:234–239. [PubMed: 18480921]
74. Ricci G, Bendandi B, Bellini F, Patrizi A, Masi M. Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18:245–249. [PubMed: 17433002]

75. Bender BG, Ballard R, Canono B, Murphy JR, Leung DY. Disease severity, scratching, and sleep quality in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:415–420. [PubMed: 18280338]
76. Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Are quality of family life and disease severity related in childhood atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16:455–462. [PubMed: 12428837]
77. Batlles-Garrido J, Torres-Borrego J, Rubi-Ruiz T, Bonillo-Perales A, Gonzalez-Jimenez Y, Momblan-De Cabo J, et al. Prevalence and factors linked to allergic rhinitis in 10 and 11-year-old children in Almeria. Isaac Phase II, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010; 38:135–141. [PubMed: 20462685]
78. Chawes BL, Bonnelykke K, Kreiner-Moller E, Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126:567–73. e1–8. [PubMed: 20816191]
79. Sultesz M, Katona G, Hirschberg A, Galffy G. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in primary schoolchildren in Budapest. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010; 74:503–509. [PubMed: 20211496]
80. Kyllonen H, Malmberg P, Remitz A, Ryttila P, Metso T, Helenius I, et al. Respiratory symptoms, bronchial hyper-responsiveness, and eosinophilic airway inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36:192–197. [PubMed: 16433856]
81. Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, Chen TJ, Chu SY, Chen CC, et al. Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90:589–594. [PubMed: 21057741]
82. Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up. *Pediatric pulmonology*. 2005; 40:316–323. [PubMed: 16082689]
83. Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy*. 2009; 64:1023–1029. [PubMed: 19220211]
84. Horwitz AA, Hossain J, Yousef E. Correlates of outcome for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103:146–151. [PubMed: 19739428]
85. Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the ‘hygiene hypothesis’: too clean to be true? *Br J Dermatol*. 2005; 152:202–216. [PubMed: 15727630]
86. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105:99–106. quiz 7–9, 17. [PubMed: 20674819]
87. van der, Hulst AE.; Klip, H.; Brand, PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120:565–569. [PubMed: 17655920]
88. Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G, Bjorksten B, Braback L, Brunekreef B, et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:141–147. e4. [PubMed: 17980410]
89. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Winwood P, Lushington K. Eczema, sleep, and behavior in children. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM* :

- official publication of the American Academy of Sleep Medicine. 2010; 6:581–588. [PubMed: 21206547]
90. Hanifin JM, Reed ML, Eczema Prevalence, Impact Working Group. A population-based survey of eczema prevalence in the United States. *Dermatitis*. 2007; 18:82–91. [PubMed: 17498413]
91. Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Martin AJ, Lushington K. Eczema and sleep and its relationship to daytime functioning in children. *Sleep medicine reviews*. 2010; 14:359–369. [PubMed: 20392655]
92. Bashir K, Dar NR, Rao SU. Depression in adult dermatology outpatients. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2010; 20:811–813. [PubMed: 21205547]
93. Schmitt J, Romanos M, Pfennig A, Leopold K, Meurer M. Psychiatric comorbidity in adult eczema. *Br J Dermatol*. 2009; 161:878–883. [PubMed: 19624545]
94. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, Meurer M, Kirch W. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. *JAMA*. 2009; 301:724–726. [PubMed: 19224748]
95. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131:428–433. [PubMed: 23245818]
96. Harding NJ, Birch JM, Hepworth SJ, McKinney PA. Atopic dysfunction and risk of central nervous system tumours in children. *European journal of cancer*. 2008; 44:92–99. [PubMed: 18042376]
97. Synnerstad I, Fredrikson M, Ternesten-Bratel A, Rosdahl I. Low risk of melanoma in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22:1423–1428. [PubMed: 18710413]
98. Vajdic CM, Falster MO, de Sanjose S, Martinez-Maza O, Becker N, Bracci PM, et al. Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Cancer research*. 2009; 69:6482–6489. [PubMed: 19654312]
99. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol*. 2011; 165:465–473. [PubMed: 21466537]
100. Wang H, Diepgen TL. Atopic dermatitis and cancer risk. *Br J Dermatol*. 2006; 154:205–210. [PubMed: 16433786]
101. Silverberg JI, Kleiman E, Lev-Tov H, Silverberg NB, Durkin HG, Joks R, et al. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:1180–1186. e1. [PubMed: 21411132]
102. Murray CS, Canoy D, Buchan I, Woodcock A, Simpson A, Custovic A. Body mass index in young children and allergic disease: gender differences in a longitudinal study. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41:78–85. [PubMed: 20718779]
103. Kajbaf TZ, Asar S, Alipoor MR. Relationship between obesity and asthma symptoms among children in Ahvaz, Iran: a cross sectional study. *Italian journal of pediatrics*. 2011; 37:41. [PubMed: 21899747]

104. Vlaski E, Stavric K, Isjanovska R, Seckova L, Kimovska M. Overweight hypothesis in asthma and eczema in young adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006; 34:199–205. [PubMed: 17064649]
105. Agostoni C, Grandi F, Scaglioni S, Gianni ML, Torcoletti M, Radaelli G, et al. Growth pattern of breastfed and nonbreastfed infants with atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatrics*. 2000; 106:E73. [PubMed: 11061810]
106. Palit A, Handa S, Bhalla AK, Kumar B. A mixed longitudinal study of physical growth in children with atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007; 73:171–175. [PubMed: 17558049]
107. Boguniewicz M, Nicol N, Kelsay K, Leung DY. A multidisciplinary approach to evaluation and treatment of atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 2008; 27:115–127. [PubMed: 18620133]
108. Ricci G, Bendandi B, Aiazzi R, Patrizi A, Masi M. Three years of Italian experience of an educational program for parents of young children affected by atopic dermatitis: improving knowledge produces lower anxiety levels in parents of children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2009; 26:1–5. [PubMed: 19250397]
109. Wen HJ, Chen PC, Chiang TL, Lin SJ, Chuang YL, Guo YL. Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *Br J Dermatol*. 2009; 161:1166–1172. [PubMed: 19785611]
110. Wadonda-Kabondo N, Sterne JA, Golding J, Kennedy CT, Archer CB, Dunnill MG, et al. Association of parental eczema, hayfever, and asthma with atopic dermatitis in infancy: birth cohort study. *Archives of disease in childhood*. 2004; 89:917–921. [PubMed: 15383434]
111. Kuster W, Petersen M, Christophers E, Goos M, Sterry W. A family study of atopic dermatitis. Clinical and genetic characteristics of 188 patients and 2,151 family members. *Arch Dermatol Res*. 1990; 282:98–102. [PubMed: 2353830]
112. Ruiz RG, Kemeny DM, Price JF. Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. *Clin Exp Allergy*. 1992; 22:762–766. [PubMed: 1525695]
113. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011; 365:1315–1327. [PubMed: 21991953]
114. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics*. 2006; 38:441–446. [PubMed: 16550169]
115. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and risk of atopy and allergic disease: meta-analyses. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38:634–642. [PubMed: 18266879]
116. Civelek E, Sahiner UM, Yuksel H, Boz AB, Orhan F, Uner A, et al. Prevalence, burden, and risk factors of atopic eczema in schoolchildren aged 10–11 years: a national multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21:270–277.



117. Lundholm C, Ortqvist AK, Lichtenstein P, Cnattingius S, Almqvist C. Impaired fetal growth decreases the risk of childhood atopic eczema: a Swedish twin study. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40:1044–1053. [PubMed: 20455897]
118. Moore MM, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Kleinman KP, Camargo CA Jr, Gold DR, et al. Perinatal predictors of atopic dermatitis occurring in the first six months of life. *Pediatrics*. 2004; 113:468–474. [PubMed: 14993536]
119. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. American Academy of Pediatrics Committee on N, American Academy of Pediatrics Section on A, Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics*. 2008; 121:183–191. [PubMed: 18166574]
120. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 9:CD000133. [PubMed: 22972039]
121. Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Dermatol*. 2009; 161:373–383. [PubMed: 19239469]
122. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD003664. [PubMed: 17054180]
123. Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010; 50:422–430. [PubMed: 20216095]
124. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach JF, et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2012; 23:402–414. [PubMed: 22441545]
125. Kuitunen M, Kukkonen K, Juntunen-Backman K, Korpela R, Poussa T, Tuure T, et al. Probiotics prevent IgE-associated allergy until age 5 years in cesarean-delivered children but not in the total cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123:335–341. [PubMed: 19135235]
126. Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, Simpson EL. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children’s Health. *J Invest Dermatol*. 2011; 131:67–73. [PubMed: 20739951]
127. Weber AS, Haidinger G. The prevalence of atopic dermatitis in children is influenced by their parents’ education: results of two cross-sectional studies conducted in Upper Austria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21:1028–1035. [PubMed: 20444159]
128. Martorell, Aragonés A.; Felix, Toledo R.; Martorell, Calatayud A.; Cerda, Mir JC. Epidemiologic, clinical and socioeconomic factors of atopic dermatitis in Spain: *Alergologica-2005*. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009; 19(Suppl 2):27–33.
129. Purvis DJ, Thompson JM, Clark PM, Robinson E, Black PN, Wild CJ, et al. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3.5 years of age. *Br J Dermatol*. 2005; 152:742–749. [PubMed: 15840107]

130. Schram ME, Tedja AM, Spijker R, Bos JD, Williams HC, Spuls PI. Is there a rural/urban gradient in the prevalence of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol.* 2010; 162:964–973. [PubMed: 20331459]
131. Cramer C, Link E, Bauer CP, Hoffmann U, von Berg A, Lehmann I, et al. Association between attendance of day care centres and increased prevalence of eczema in the German birth cohort study LISApplus. *Allergy.* 2011; 66:68–75. [PubMed: 20716321]
132. Biagini, Myers JM.; Wang, N.; LeMasters, GK.; Bernstein, DI.; Epstein, TG.; Lindsey, MA., et al. Genetic and environmental risk factors for childhood eczema development and allergic sensitization in the CCAAPS cohort. *J Invest Dermatol.* 2010; 130:430–437. [PubMed: 19759553]
133. Langan SM, Flohr C, Williams HC. The role of furry pets in eczema: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2007; 143:1570–1577. [PubMed: 18087010]
134. Epstein TG, Bernstein DI, Levin L, Khurana Hershey GK, Ryan PH, Reponen T, et al. Opposing effects of cat and dog ownership and allergic sensitization on eczema in an atopic birth cohort. *J Pediatr.* 2011; 158:265–71. e1–5. [PubMed: 20884006]
135. Schuttelaar ML, Kerkhof M, Jonkman MF, Koppelman GH, Brunekreef B, de Jongste JC, et al. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure. *Allergy.* 2009; 64:1758–1765. [PubMed: 19839980]
136. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, Bonnelykke K, McLean I, Mukhopadhyay S, et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med.* 2008; 5:e131. [PubMed: 18578563]
137. Harris JM, Williams HC, White C, Moffat S, Mills P, Newman Taylor AJ, et al. Early allergen exposure and atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2007; 156:698–704. [PubMed: 17263823]
138. Teplitsky V, Mumcuoglu KY, Babai I, Dalal I, Cohen R, Tanay A. House dust mites on skin, clothes, and bedding of atopic dermatitis patients. *Int J Dermatol.* 2008; 47:790–795. [PubMed: 18717857]
139. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. *Current problems in dermatology.* 2011; 41:1–34. [PubMed: 21576944]
140. Schmitt J, Schmitt NM, Kirch W, Meurer M. Early exposure to antibiotics and infections and the incidence of atopic eczema: a population-based cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21:292–300. [PubMed: 19725897]
141. Kusel MM, de Klerk N, Holt PG, Sly PD. Antibiotic use in the first year of life and risk of atopic disease in early childhood. *Clin Exp Allergy.* 2008; 38:1921–1928. [PubMed: 19037966]
142. Vlaski E, Stavric K, Seckova L, Kimovska M, Isjanovska R. Do household tobacco smoking habits influence asthma, rhinitis and eczema among 13–14 year-old adolescents? *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011; 39:39–44. [PubMed: 20864245]

143. Bohme M, Kull I, Bergstrom A, Wickman M, Nordvall L, Pershagen G, et al. Parental smoking increases the risk for eczema with sensitization in 4-year-old children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125:941–943. [PubMed: 20227755]
144. Bo K, Thoresen M, Dalgard F. Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults. *Dermatology.* 2008; 216:40–45. [PubMed: 18032898]
145. Lee CH, Chuang HY, Hong CH, Huang SK, Chang YC, Ko YC, et al. Lifetime exposure to cigarette smoking and the development of adult-onset atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2011; 164:483–489. [PubMed: 21054333]
146. Firooz A, Kashani MN. Diagnostic criteria for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22:130. [PubMed: 18181998]
147. Hamada M, Furusyo N, Urabe K, Morita K, Nakahara T, Kinukawa N, et al. Prevalence of atopic dermatitis and serum IgE values in nursery school children in Ishigaki Island, Okinawa, Japan. *J Dermatol.* 2005; 32:248–255. [PubMed: 15863845]
148. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol.* 1994; 131:406–416. [PubMed: 7918017]
149. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the U.K. diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. U.K. Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis Working Party. *Br J Dermatol.* 1996; 135:12–17. [PubMed: 8776351]
150. Belloni, Fortina A.; Tonin, E.; Pigozzi, B.; Romano, I.; Michelotto, G.; Alaibac, M. IL-16 serum level in children with atopic dermatitis. *International journal of immunopathology and pharmacology.* 2006; 19:841–845. [PubMed: 17166405]
151. Gutgesell C, Heise S, Seubert A, Stichtenoth DO, Frolich JC, Neumann C. Comparison of different activity parameters in atopic dermatitis: correlation with clinical scores. *Br J Dermatol.* 2002; 147:914–919. [PubMed: 12410700]
152. Hirai S, Kageshita T, Kimura T, Tsujisaki M, Okajima K, Imai K, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble E-selectin levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1996; 134:657–661. [PubMed: 8733366]
153. Hon KL, Lam MC, Wong KY, Leung TF, Ng PC. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopic dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. *Br J Dermatol.* 2007; 157:922–925. [PubMed: 17725670]
154. Horikawa T, Nakayama T, Hikita I, Yamada H, Fujisawa R, Bito T, et al. IFN-gamma-inducible expression of thymus and activation-regulated chemokine/CCL17 and macrophage-derived chemokine/CCL22 in epidermal keratinocytes and their roles in atopic dermatitis. *International immunology.* 2002; 14:767–773. [PubMed: 12096036]
155. Kakinuma T, Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Asano N, Mitsui H, et al. Increased serum cutaneous T cell-attracting chemokine (CCL27) levels in patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111:592–597. [PubMed: 12642842]

156. La, Grutta S.; Richiusa, P.; Pizzolanti, G.; Mattina, A.; Pajno, GB.; Citarrella, R., et al. CD4(+)IL-13(+) cells in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children. *Allergy*. 2005; 60:391–395. [PubMed: 15679728]
157. Leung TF, Ma KC, Hon KL, Lam CW, Wan H, Li CY, et al. Serum concentration of macrophage-derived chemokine may be a useful inflammatory marker for assessing severity of atopic dermatitis in infants and young children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003; 14:296–301. [PubMed: 12911508]
158. Mostafa GA, Tomoum HY, Salem SA, Abd El-Aziz MM, Abou El-Maged DI, El-Sayed El-Far I. Serum concentrations of CCR4 ligands in relation to clinical severity of atopic dermatitis in Egyptian children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19:756–762. [PubMed: 18435706]
159. Oflazoglu E, Simpson EL, Takiguchi R, Grewal IS, Hanifin JM, Gerber HP. CD30 expression on CD1a+ and CD8+ cells in atopic dermatitis and correlation with disease severity. *Eur J Dermatol*. 2008; 18:41–49. [PubMed: 18086588]
160. Oflazoglu E, Simpson EL, Takiguchi R, Hanifin JM, Grewal IS, Gerber HP. CD40 expression on antigen presenting cells and correlation with disease severity in atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2008; 18:527–533. [PubMed: 18693155]
161. Ott H, Wilke J, Baron JM, Hoger PH, Folster-Holst R. Soluble immune receptor serum levels are associated with age, but not with clinical phenotype or disease severity in childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010; 24:395–402. [PubMed: 19744181]
162. Raap U, Werfel T, Goltz C, Deneka N, Langer K, Bruder M, et al. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with disease severity in the intrinsic type of atopic dermatitis. *Allergy*. 2006; 61:1416–1418. [PubMed: 17073871]
163. Song TW, Sohn MH, Kim ES, Kim KW, Kim KE. Increased serum thymus and activation-regulated chemokine and cutaneous T cell-attracting chemokine levels in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36:346–351. [PubMed: 16499646]
164. Wolkerstorfer A, Laan MP, Savelkoul HF, Neijens HJ, Mulder PG, Oudesluys-Murphy AM, et al. Soluble E-selectin, other markers of inflammation and disease severity in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1998; 138:431–435. [PubMed: 9580795]
165. Vakirlis E, Lazaridou E, Tzellos TG, Gerou S, Chatzidimitriou D, Ioannides D. Investigation of cytokine levels and their association with SCORAD index in adults with acute atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25:409–416. [PubMed: 21371129]
166. Wu KG, Li TH, Chen CJ, Cheng HI, Wang TY. Correlations of serum Interleukin-16, total IgE, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2011; 24:15–23. [PubMed: 21496383]
167. Barbier N, Paul C, Luger T, Allen R, De Prost Y, Papp K, et al. Validation of the Eczema Area and Severity Index for atopic dermatitis in a cohort of 1550 patients

- from the pimecrolimus cream 1% randomized controlled clinical trials programme. *Br J Dermatol.* 2004; 150:96–102. [PubMed: 14746622]
168. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. Reliability testing of the Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis severity score. *Br J Dermatol.* 2002; 146:1057–1060. [PubMed: 12072077]
169. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol.* 2004; 140:1513–1519. [PubMed: 15611432]
170. Charman D, Varigos G, Horne DJ, Oberklaid F. The development of a practical and reliable assessment measure for atopic dermatitis (ADAM). *J Outcome Meas.* 1999; 3:21–34. [PubMed: 10063770]
171. Cosickic A, Skokic F, Colic-Hadzic B, Jahic M. Clinical characteristics and estimation severity of the atopic dermatitis in children. *Med Arh.* 2010; 64:178–182. [PubMed: 20645515]
172. Emerson RM, Charman CR, Williams HC. The Nottingham Eczema Severity Score: preliminary refinement of the Rajka and Langeland grading. *Br J Dermatol.* 2000; 142:288–297. [PubMed: 10730763]
173. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol.* 2001; 10:11–18. [PubMed: 11168575]
174. Holm EA, Wulf HC, Thomassen L, Jemec GB. Assessment of atopic eczema: clinical scoring and noninvasive measurements. *Br J Dermatol.* 2007; 157:674–680. [PubMed: 17672874]
175. Oranje AP, Stalder JF, Taieb A, Tasset C, de Longueville M. Scoring of atopic dermatitis by SCORAD using a training atlas by investigators from different disciplines. ETAC Study Group. *Early Treatment of the Atopic Child. Pediatr Allergy Immunol.* 1997; 8:28–34. [PubMed: 9260216]
176. Rullo VE, Segato A, Kirsh A, Sole D. Severity scoring of atopic dermatitis: a comparison of two scoring systems. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008; 36:205–211. [PubMed: 18928687]

**Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. AAD - American Academy of Dermatology. 2014**

1. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association “administrative regulations for evidence-based clinical practice guidelines.” *J Am Acad Dermatol* 2004;50:391-404.
2. Nankervis H, Maplethorpe A, Williams HC. Mapping randomized controlled trials of treatments for eczema: the GREAT database (the Global Resource of Eczema Trials: a collection of key data on randomized controlled trials of treatments for eczema from 2000 to 2010). *BMC Dermatol* 2011;11:10.

3. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis), part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176-93.
4. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis), part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:1045-60.
5. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:295-9, e1-27.
6. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:59-67.
7. American Academy of Dermatology. Administrative regulations; evidence-based clinical practice guidelines. Available from:  
URL:[www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/AR/AR%20-%20Evidence-based%20Clinical%20Guideline.pdf](http://www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/AR/AR%20-%20Evidence-based%20Clinical%20Guideline.pdf). Accessed November 1, 2011.
8. Rawlings AV, Canestrari DA, Dobkowski B. Moisturizer technology versus clinical performance. *Dermatol Ther* 2004;17(Suppl):49-56.
9. Breternitz M, Kowatzki D, Langenauer M, Elsner P, Fluhr JW. Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21:39-45.
10. Peris K, Valeri P, Altobelli E, Fagnoli MC, Carrozzo AM, Chimenti S. Efficacy evaluation of an oil-in-water emulsion (Dermoflan) in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2002; 82:465-6.
11. Korting HC, Schollmann C, Cholcha W, Wolff L. Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicenter, randomized vehicle-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1176-82.
12. Verallo-Rowell VM, Dillague KM, Syah-Tjundawan BS. Novel antibacterial and emollient effects of coconut and virgin olive oils in adult atopic dermatitis. *Dermatitis* 2008;19:308-15.
13. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007;214:61-7.
14. Tan WP, Suresh S, Tey HL, Chiam LY, Goon AT. A randomized double-blind controlled trial to compare a triclosan-containing emollient with vehicle for the treatment of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:e109-12.
15. Msika P, De Belilovsky C, Piccardi N, Chebassier N, Baudouin C, Chadoutaud B. New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol* 2008;25:606-12.
16. Draelos ZD. An evaluation of prescription device moisturizers. *J Cosmet Dermatol* 2009;8:40-3.

17. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Choi CY, Lee KK, Ng PC. Estimating emollient usage in patients with eczema. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:22-6.
18. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:198-208.
19. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:73-82.
20. Sugarman JL, Parish LC. Efficacy of a lipid-based barrier repair formulation in moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2009;8:1106-11.
21. Miller DW, Koch SB, Yentzer BA, Clark AR, O'Neill JR, Fountain J, et al. An over-the-counter moisturizer is as clinically effective as, and more cost-effective than, prescription barrier creams in the treatment of children with mild-to-moderate atopic dermatitis: a randomized, controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2011;10:531-7.
22. Simpson EL, Berry TM, Brown PA, Hanifin JM. A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:587-93.
23. Gutman AB, Kligman AM, Sciacca J, James WD. Soak and smear: a standard technique revisited. *Arch Dermatol* 2005; 141:1556-9.
24. Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:273-8.
25. Simpson E, Trookman NS, Rizer RL, Preston N, Colon LE, Johnson LA, et al. Safety and tolerability of a body wash and moisturizer when applied to infants and toddlers with a history of atopic dermatitis: results from an open-label study. *Pediatr Dermatol* 2012;29:590-7.
26. Hon KL, Leung TF, Wong Y, So HK, Li AM, Fok TF. A survey of bathing and showering practices in children with atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:351-4.
27. Ananthapadmanabhan KP, Moore DJ, Subramanyan K, Misra M, Meyer F. Cleansing without compromise: the impact of cleansers on the skin barrier and the technology of mild cleansing. *Dermatol Ther* 2004;17(Suppl):16-25.
28. White MI, Jenkinson DM, Lloyd DH. The effect of washing on the thickness of the stratum corneum in normal and atopic individuals. *Br J Dermatol* 1987;116:525-30.
29. Solodkin G, Chaudhari U, Subramanyan K, Johnson AW, Yan X, Gottlieb A. Benefits of mild cleansing: synthetic surfactant based (syndet) bars for patients with atopic dermatitis. *Cutis* 2006;77:317-24.
30. Cheong WK. Gentle cleansing and moisturizing for patients with atopic dermatitis and sensitive skin. *Am J Clin Dermatol* 2009;10(Suppl):13-7.
31. Loden M, Buraczewska I, Edlund F. Irritation potential of bath and shower oils before and after use: a double-blind randomized study. *Br J Dermatol* 2004;150:1142-7.

32. Kubota K, Machida I, Tamura K, Take H, Kurabayashi H, Akiba T, et al. Treatment of refractory cases of atopic dermatitis with acidic hot-spring bathing. *Acta Derm Venereol* 1997;77:452-4.
33. Thomas KS, Dean T, O'Leary C, Sach TH, Koller K, Frost A, et al. A randomized controlled trial of ion-exchange water softeners for the treatment of eczema in children. *PLoS Med* 2011;8:e1000395.
34. Dabade TS, Davis DM, Wetter DA, Hand JL, McEvoy MT, Pittelkow MR, et al. Wet dressing therapy in conjunction with topical corticosteroids is effective for rapid control of severe pediatric atopic dermatitis: experience with 218 patients over 30 years at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2012;67: 100-6.
35. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol* 2006;154:579-85.
36. Schnopp C, Holtmann C, Stock S, Remling R, Folster-Holst R, Ring J, et al. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis: a vehicle-controlled trial. *Dermatology* 2002;204:56-9.
37. Wolkerstorfer A, Visser RL, De Waard van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of wet-wrap dressings in children with severe atopic dermatitis: influence of corticosteroid dilution. *Br J Dermatol* 2000;143: 999-1004.
38. Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Treatment of refractory atopic dermatitis using 'wet-wrap' dressings and diluted corticosteroids: results of standardized treatment in both children and adults. *Dermatology* 2002;204:50-5.
39. Goodyear HM, Spowart K, Harper JL. 'Wet-wrap' dressings for the treatment of atopic eczema in children. *Br J Dermatol* 1991;125:604.
40. Pei AY, Chan HH, Ho KM. The effectiveness of wet wrap dressings using 0.1% mometasone furoate and 0.005% fluticasone propionate ointments in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 2001;18:343-8.
41. Hindley D, Galloway G, Murray J, Gardener L. A randomized study of "wet wraps" versus conventional treatment for atopic eczema. *Arch Dis Child* 2006;91:164-8.
42. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4:1-191.
43. Lassus A. Clinical comparison of alclometasone dipropionate cream 0.05% with hydrocortisone butyrate cream 0.1% in the treatment of atopic dermatitis in children. *J Int Med Res* 1983;11:315-9.
44. Yawalkar SJ, Schwerzmann L. Double-blind, comparative clinical trials with halobetasol propionate cream in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:1163-6.
45. Eichenfield LF, Basu S, Calvarese B, Trancik RJ. Effect of desonide hydrogel 0.05% on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pediatric subjects with moderate to severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2007;24:289-95.



46. Yentzer BA, Ade RA, Fountain JM, Clark AR, Taylor SL, Borgerding E, et al. Improvement in treatment adherence with a 3-day course of fluocinonide cream 0.1% for atopic dermatitis. *Cutis* 2010;86:208-13.
47. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol* 1998;138:293-6.
48. Nelson AA, Miller AD, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. How much of a topical agent should be prescribed for children of different sizes? *J Dermatolog Treat* 2006;17: 224-8.
49. Thomas KS, Armstrong S, Avery A, Po AL, O'Neill C, Young S, et al. Randomized controlled trial of short bursts of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002;324:768.
50. Hebert AA. Desonide foam 0.05%: safety in children as young as 3 months. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:334-40.
51. Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *BMJ* 2007;334:1272.
52. Woods MT, Brown PA, Baig-Lewis SF, Simpson EL. Effects of a novel formulation of fluocinonide 0.1% cream on skin barrier function in atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2011;10: 171-6.
53. Bieber T, Vick K, Folster-Holst R, Belloni-Fortina A, Stadtler G, Worm M, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy* 2007;62:184-9.
54. Schmitt J, von Kobyletzki L, Svensson A, Apfelbacher C. Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011;164:415-28.
55. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002;147: 528-37.
56. Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PGH, Oranje AP. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:59-66.
57. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2007;156:203-21.
58. Pariser D. Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: focus on percutaneous absorption. *Am J Ther* 2009;16:264-73.
59. Gong JQ, Lin L, Lin T, Hao F, Zeng FQ, Bi ZG, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicenter randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;155:680-7.

60. Nilsson EJ, Henning CG, Magnusson J. Topical corticosteroids and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:29-34.
61. Mimesh S, Pratt M. Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis* 2006;17:137-42.
62. Ellison JA, Patel L, Ray DW, David TJ, Clayton PE. Hypothalamic-pituitary-adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics* 2000;105:794-9.
63. Kristmundsdottir F, David TJ. Growth impairment in children with atopic eczema. *J R Soc Med* 1987;80:9-12.
64. Patel L, Clayton PE, Jenney ME, Ferguson JE, David TJ. Adult height in patients with childhood onset atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1997;76:505-8.
65. Patel L, Clayton PE, Addison GM, Price DA, David TJ. Linear growth in prepubertal children with atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1998;79:169-72.
66. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006;54: 1-15; quiz 6-8.
67. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142:931-6.
68. Beattie PE, Lewis-Jones MS. Parental knowledge of topical therapies in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:549-53.
69. Cork MJ, Britton J, Butler L, Young S, Murphy R, Keohane SG. Comparison of parent knowledge, therapy utilization and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol* 2003;149: 582-9.
70. Breuer K, Werfel T, Kapp A. Safety and efficacy of topical calcineurin inhibitors in the treatment of childhood atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2005;6:65-77.
71. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children: pediatric tacrolimus study group. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:637-44.
72. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Cherill R, Marshall K, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:495-504.
73. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003;142:155-62.
74. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(Suppl):S58-64.
75. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell MA. 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(Suppl):S47-57.

76. El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2009;54:76-87.
77. Abramovits W, Fleischer AB Jr, Jaracz E, Breneman D. Adult patients with moderate atopic dermatitis: tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream. *J Drugs Dermatol* 2008;7: 1153-8.
78. Fleischer AB Jr, Abramovits W, Breneman D, Jaracz E. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream in adult patients with moderate to very severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2007;18:151-7.
79. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, Jarratt M, Pariser D, Stewart D, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51: 515-25.
80. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB Jr, Antaya R, Langley RG, Kirsner RS, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:810-22.
81. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2005;330:516.
82. Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.
83. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:e2.
84. Murrell DF, Calvieri S, Ortonne JP, Ho VC, Weise-Riccardi S, Barbier N, et al. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopic dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 2007;157:954-9.
85. Draelos ZD. Use of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in thin and sensitive skin areas. *Curr Med Res Opin* 2008;24: 985-94.
86. Lubbe J, Friedlander SF, Cribier B, Morren MA, Garcia-Diez A, Gelmetti C, et al. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:121-31.
87. Zuberbier T, Brautigam M. Long-term management of facial atopic eczema with pimecrolimus cream 1% in pediatric patients with mild to moderate disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:718-21.
88. Doss N, Reitamo S, Dubertret L, Fekete GL, Kamoun MR, Lahfa M, et al. Superiority of tacrolimus 0.1% ointment compared with fluticasone 0.005% in adults with moderate to severe atopic dermatitis of the face: results from a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol* 2009;161:427-34.

89. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat* 2010;21:144-56.
90. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(Suppl):S28-38.
91. Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, et al. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol* 2004; 150:554-62.
92. Ruer-Mulard M, Aberer W, Gunstone A, Kekki OM, Lopez Estebarez JL, Vertruyen A, et al. Twice-daily versus once-daily applications of pimecrolimus cream 1% for the prevention of disease relapse in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009;26:551-8.
93. Breneman D, Fleischer AB Jr, Abramovits W, Zeichner J, Gold MH, Kirsner RS, et al. Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:990-9.
94. Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS, Shull T, Jaracz E, Simpson EL. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. *Pediatrics* 2008;122:e1210-8.
95. Thaci D, Chambers C, Sidhu M, Dorsch B, Ehlken B, Fuchs S. Twice-weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1040-6.
96. Frankel HC, Qureshi AA. Comparative effectiveness of topical calcineurin inhibitors in adult patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2012;13:113-23.
97. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:196-7.
98. Koo JY, Fleischer AB Jr, Abramovits W, Pariser DM, McCall CO, Horn TD, et al. Tacrolimus ointment is safe and effective in the treatment of atopic dermatitis: results in 8000 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(Suppl):S195-205.
99. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol* 2011;165:465-73.
100. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernandez C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:808-16.
101. Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Fernandez-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1111-6, 116.e1-13.

102. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of pimecrolimus (Elidel), SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002;204:63-8.
103. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, Ellis CN, Spurlin DV, Fader D, et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:69-76.
104. Saif GB, Al-Khenaizan S. Netherton syndrome: successful use of topical tacrolimus and pimecrolimus in four siblings. *Int J Dermatol* 2007;46:290-4.
105. Yan AC, Honig PJ, Ming ME, Weber J, Shah KN. The safety and efficacy of pimecrolimus, 1%, cream for the treatment of Netherton syndrome: results from an exploratory study. *Arch Dermatol* 2010;146:57-62.
106. Nakahara T, Koga T, Fukagawa S, Uchi H, Furue M. Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2004; 31:524-8.
107. Hebert AA, Koo J, Fowler J, Berman B, Rosenberg C, Levitt J. Desoximetasone 0.25% and tacrolimus 0.1% ointments versus tacrolimus alone in the treatment of atopic dermatitis. *Cutis* 2006;78:357-63.
108. Torok HM, Maas-Irslinger R, Slayton RM. Clacortolone pivalate cream 0.1% used concomitantly with tacrolimus ointment 0.1% in atopic dermatitis. *Cutis* 2003;72: 161-6.
109. Spergel JM, Boguniewicz M, Paller AS, Hebert AA, Gallagher PR, McCormick C, et al. Addition of topical pimecrolimus to once-daily mid-potent steroid confers no short-term therapeutic benefit in the treatment of severe atopic dermatitis; a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007;157:378-81.
110. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2010;163:12-26.
111. Schuttelaar ML, Coenraads PJ. A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:1076-82.
112. Hung SH, Lin YT, Chu CY, Lee CC, Liang TC, Yang YH, et al. *Staphylococcus* colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:51-6.
113. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009;123: e808-14.
114. Vlachou C, Thomas KS, Williams HC. A case report and critical appraisal of the literature on the use of DermaSilk in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2009;34: e901-3.

115. Berberian BJ, Breneman DL, Drake LA, Gratton D, Raimir SS, Phillips S, et al. The addition of topical doxepin to corticosteroid therapy: an improved treatment regimen for atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1999;38:145-8.
116. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream: the doxepin study group. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:613-6.
117. Bonnel RA, La Grenade L, Karwoski CB, Beitz JG. Allergic contact dermatitis from topical doxepin: Food and Drug Administration's postmarketing surveillance experience. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:294-6.
118. Horio T. Allergic and photoallergic dermatitis from diphenhydramine. *Arch Dermatol* 1976;112:1124-6.
119. Food and Drug Administration; Department of Health and Human Services. Labeling of diphenhydramine-containing drug products for over-the-counter human use: final rule. *Fed Regist* 2002;2:72555-9.
120. Food and Drug Administration; Department of Health and Human Services. Labeling of diphenhydramine-containing drug products for over-the-counter human use: proposed rules. *Fed Regist* 1997;62:45767-74.
121. Slutsky JB, Clark RA, Remedios AA, Klein PA. An evidence-based review of the efficacy of coal tar preparations in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2010;9:1258-64.
122. Munkvad M. A comparative trial of Clinitar versus hydrocortisone cream in the treatment of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1989;121:763-6.
123. van den Bogaard EH, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IM, Hato SV, van der Valk PG, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2013;123:917-27.
124. Griffiths CE, Van Leent EJ, Gilbert M, Traulsen J. Randomized comparison of the type 4 phosphodiesterase inhibitor cipamfylline cream, cream vehicle and hydrocortisone 17-butyrate cream for the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002;147:299-307.
125. Hanifin JM, Chan SC, Cheng JB, Tofte SJ, Henderson WR Jr, Kirby DS, et al. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996;107:51-6.
126. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1997;14:321-4.
127. De Paepe K, Hachem JP, Vanpee E, Roseeuw D, Rogiers V. Effect of rice starch as a bath additive on the barrier function of healthy but SLS-damaged skin and skin of atopic patients. *Acta Derm Venereol* 2002;82:184-6.
128. Del Rosso J, Friedlander SF. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(Suppl):S50-8.
129. Abramovits WA. clinician's paradigm in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(Suppl):S70-7.

130. Paller AS, Mancini AJ. Chapter 3: Eczematous eruptions in childhood. In: Paller AS, Mancini AJ, eds. Hurwitz clinical pediatric dermatology. St Louis (MO): Elsevier Inc; 2011. p. 49.

**Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. AAD - American Academy of Dermatology. 2014**

1. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association “administrative regulations for evidence-based clinical practice guidelines”. *J Am Acad Dermatol* 2004;50: 391-404.
2. Nankervis H, Maplethorpe A, Williams HC. Mapping randomized controlled trials of treatments for eczema: the GREAT database (the Global Resource of Eczema Trials: a collection of key data on randomized controlled trials of treatments for eczema from 2000 to 2010). *BMC Dermatol* 2011;11:10.
3. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis), part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045-60.
4. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis), part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176-93.
5. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, LeBovidge J, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:295-9, e1-27.
6. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:59-67.
7. American Academy of Dermatology. Administrative regulations; evidence-based clinical practice guidelines. Available from:  
[URL:www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/AR/AR%20-%20Evidence-Based%20Clinical%20Guideline.pdf](http://www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/AR/AR%20-%20Evidence-Based%20Clinical%20Guideline.pdf). Accessed November 2011.
8. Goeckerman W. Treatment of psoriasis. *Northwest Med* 1925; 24:229-31.
9. Morison WL, Parrish J, Fitzpatrick TB. Oral psoralen photochemotherapy of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1978;98:25-30.
10. Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacobe H. Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:106-12.
11. Rombold S, Lobisch K, Katzer K, Grazziotin TC, Ring J, Eberlein B. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24:19-23.
12. Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:28-33.

13. Jekler J, Larko O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988;119:697-705.
14. Grundmann-Kollmann M, Behrens S, Podda M, Peter RU, Kaufmann R, Kerscher M. Phototherapy for atopic eczema with narrow-band UVB. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:995-7.
15. Tay YK, Morelli JG, Weston WL. Experience with UVB phototherapy in children. *Pediatr Dermatol* 1996;13:406-9.
16. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, section 5: guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:114-35.
17. Astellas. Medication guide (tacrolimus). Available from: [URL:http://www.protopic.com/pdf/protopic\\_med\\_guide.pdf](http://www.protopic.com/pdf/protopic_med_guide.pdf). Accessed May 1, 2013.
18. Medicis. Prescribing information (pimecrolimus). Available from: [URL:http://elidel-us.com/files/Elidel\\_PI.pdf](http://elidel-us.com/files/Elidel_PI.pdf). Accessed May 1, 2013.
19. Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes PD, Hoenigsmann H, Krueger GG, et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998;134:595-8.
20. Goldsmith LK, Katz SI, Gilchrist B, Paller A, Lefell D, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
21. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA follow-up study. *N Engl J Med* 1997;336:1041-5.
22. Uetsu N, Horio T. Treatment of persistent severe atopic dermatitis in 113 Japanese patients with oral psoralen photo-chemotherapy. *J Dermatol* 2003;30:450-7.
23. Yoshiike T, Aikawa Y, Sindhvananda J, Ogawa H. A proposed guideline for psoralen photochemotherapy (PUVA) with atopic dermatitis: successful therapeutic effect on severe and intractable cases. *J Dermatol Sci* 1993;5:50-3.
24. Atherton DJ, Carabott F, Glover MT, Hawk JL. The role of psoralen photochemotherapy (PUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescents. *Br J Dermatol* 1988;118: 791-5.
25. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:196-9.
26. Tzung TY, Lin CB, Chen YH, Yang CY. Pimecrolimus and narrowband UVB as monotherapy or combination therapy in children and adolescents with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2006;86:34-8.
27. Koek MB, Buskens E, van Weelden H, Steegmans PH, Bruijnzeel-Koomen CA, Sigurdsson V. Home versus outpatient ultraviolet B phototherapy for mild to severe psoriasis: pragmatic multicenter randomized controlled non-inferiority trial (PLUTO study). *BMJ* 2009;338:b1542.
28. Baltas E, Csoma Z, Bodai L, Ignacz F, Dobozy A, Kemeny L. Treatment of atopic dermatitis with the xenon chloride excimer laser. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:657-60.



29. Morita H, Kohno J, Hori M, Kitano Y. Clinical application of low reactive level laser therapy (LLLT) for atopic dermatitis. *Keio J Med* 1993;42:174-6.
30. Syed S, Weibel L, Kennedy H, Harper JJ. A pilot study showing pulsed-dye laser treatment improves localized areas of chronic atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:243-8.
31. Radenhausen M, Michelsen S, Plewig G, Bechara FG, Altmeyer P, Hoffmann K. Bicenter experience in the treatment of severe generalized atopic dermatitis with extracorporeal photochemotherapy. *J Dermatol* 2004;31:961-70.
32. Prinz B, Michelsen S, Pfeiffer C, Plewig G. Long-term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:577-82.
33. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:353-9.
34. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011;64: 1074-84.
35. Schmitt J, Schakel K, Folster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs cyclosporin for severe adult eczema: an investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Br J Dermatol* 2010; 162:661-8.
36. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000;4: 1-191.
37. Allen B. A multicenter double-blind placebo controlled crossover to assess the efficacy and safety of cyclosporin A in adult patients with severe refractory atopic dermatitis. Athens (Greece): Royal Society of Medicine Services Ltd; 1991.
38. van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicenter placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994; 130:634-40.
39. Czech W, Brautigam M, Weidinger G, Schopf E. A body-weight-independent dosing regimen of cyclosporine microemulsion is effective in severe atopic dermatitis and improves the quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:653-9.
40. Zurbriggen B, Wuthrich B, Cachelin AB, Wili PB, Kagi MK. Comparison of two formulations of cyclosporin A in the treatment of severe atopic dermatitis: a double-blind, single-center, cross-over pilot study. *Dermatology* 1999;198: 56-60.
41. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:606-19.
42. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, section 4: guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;61: 451-85.

43. Harper JI, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142:52-8.
44. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:839-46.
45. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002;147:324-30.
46. Perrett CM, Walker SL, O'Donovan P, Warwick J, Harwood CA, Karran P, et al. Azathioprine treatment photosensitizes human skin to ultraviolet A radiation. *Br J Dermatol* 2008;159:198-204.
47. el-Azhary RA, Farmer SA, Drage LA, Rogers RS III, McEvoy MT, Davis MD, et al. Thioguanine nucleotides and thiopurine methyltransferase in immunobullous diseases: optimal levels as adjunctive tools for azathioprine monitoring. *Arch Dermatol* 2009;145:644-52.
48. Caulfield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:29-35.
49. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, Coutre S, Holdsworth M, Janco R, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001;19:2293-301.
50. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002;147:308-15.
51. Hon KL, Ching GK, Leung TF, Chow CM, Lee KK, Ng PC. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathioprine for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatolog Treat* 2009;20:141-5.
52. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 2007;156:346-51.
53. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:43-9.
54. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824-37.
55. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013;172:351-6.
56. Dadlani C, Orlow SJ. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:316-40.

57. Murray ML, Cohen JB. Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:23-7.
58. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:127-32.
59. Hanifin JM, Schneider LC, Leung DY, Ellis CN, Jaffe HS, Izu AE, et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:189-97.
60. Jang IG, Yang JK, Lee HJ, Yi JY, Kim HO, Kim CW, et al. Clinical improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1033-40.
61. Daley-Yates PT, Richards DH. Relationship between systemic corticosteroid exposure and growth velocity: development and validation of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Clin Ther* 2004;26:1905-19.
62. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course—a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:990-8.
63. Keaney TC, Bhutani T, Sivanesan P, Bandow GD, Weinstein SB, Cheung LC, et al. Open-label, pilot study examining sequential therapy with oral tacrolimus and topical tacrolimus for severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:636-41.
64. Boguniewicz M, Sampson H, Leung SB, Harbeck R, Leung DY. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:651-2.
65. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol* 2010;163:12-26.
66. Ewing CI, Ashcroft C, Gibbs AC, Jones GA, Connor PJ, David TJ. Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1998;138:1022-9.
67. Weinberg E, Fourie B, Allmann B, Toerien A. The use of cefadroxil in superinfected atopic dermatitis. *Curr Ther Res* 1992;52:671-6.
68. Aronson PL, Yan AC, Mittal MK, Mohamad Z, Shah SS. Delayed acyclovir and outcomes of children hospitalized with eczema herpeticum. *Pediatrics* 2011;128:1161-7.
69. Diepgen TL. Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:278-86.
70. Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol* 2012;92:455-61.
71. Klein PA, Clark RA. An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999;135:1522-5.
72. Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy* 1993;70:127-33.

73. Epstein E, Pinski JB. A blind study. *Arch Dermatol* 1964;89: 548-9.
74. Schad CA, Skoner DP. Antihistamines in the pediatric population: achieving optimal outcomes when treating seasonal allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:7-13.

### **SIGN 125. Management of atopic eczema in primary care. 2011**

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health; 2007.
2. Green C, Colquitt JL, Kirby J, Davidson P, Payne E. Clinical and cost-effectiveness of once-daily versus more frequent use of same potency topical corticosteroids for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. Southampton, UK: Health Technology Assessment; 2004. Available from url: <http://www.hta.ac.uk/execsumm/summ847.shtml>
3. Herd R, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JAA. Prevalence of atopic eczema in the community: the Lothian atopic dermatitis study. *Br J Dermatol* 1996;135:18-9.
4. Barnetson R, Rogers, M. Childhood atopic eczema. *BMJ* 2002;324:1376-9.
5. Absolom C, Cottrell D, Eldridge S, Glover M. Psychological disturbance in atopic eczema: the extent of the problem in schoolaged children. *Br J Dermatol* 1997;137:241-5.
6. Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JA. The cost of atopic eczema. *Br J Dermatol* 1996;135(1):20-3.
7. Emerson R, Williams HC, Allen BR. What is the cost of atopic dermatitis in preschool children? *Br J Dermatol* 2001;144:514-22.
8. Kerr O, Tidman M, Walker J, RD A, Benton E. The profile of dermatological problems in primary care. *Clin Exp Dermatol* 2009;35(4):380-3.
9. Guidance on Prescribing. In: British National Formulary No.60. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2010.
10. Brenninkmeijer EE, Schram ME, Leeflang MM, Bos JD, Spuls PI. Diagnostic criteria for atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2008;158(4):754-65.
11. Williams H, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, Bingham EA, Finlay AY PA, Graham-Brown RA, et al. . The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131(3):383-96.
12. Flohr C, Johansson SGO, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(1):150-8. 13. Schmitt J, Langan S, Williams HC. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(6):1389-98.
14. Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Are quality of family life and disease severity related in childhood atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16(5):455-62.
15. Ben-Gashir MA, Seed PT, Hay RJ. Quality of life and disease severity are correlated in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150(2):284-90.

16. CCI. Atopic Eczema Pathway. NHS Scotland; 2005. Available from url: <http://www.pathways.scot.nhs.uk/Dermatology/Dermatology%20Atopic%20Eczema%20Apr05.pdf>
17. Ersser SJ, Latter S, Sibley A, Satherley PA, Welbourne S. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;3.
18. Cork MJ, Danby S. Skin barrier breakdown: a renaissance in emollient therapy. *Br J Nursing* 2009;18(14):876-7.
19. Hanifin JM, Hebert AA, Mays SR, Paller AS, Sherertz EF, Wagner AM, et al. Effects of a low-potency corticosteroid lotion plus moisturizing regimen in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Ther Res Clin Exp* 1998;59(4):227-33.
20. Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(7):614-8.
21. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators G. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007;214(1):61-7.
22. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technology Assessment*; 2000. Available from url: <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon437.pdf>
23. Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R, Parker C. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002;147(3):528-37.
24. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hootehem O, Allegra F, et al. Twice weekly fluticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: Randomised, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003;326(7403):1367-70.
25. Peserico A, Stadler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008;158(4):801-7.
26. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2007;156(2):203-21.
27. Nivenius E, van dPI, Jung K, Chryssanthou E, van HM, Montan PG. Tacrolimus ointment vs steroid ointment for eyelid dermatitis in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Eye* 2007;21(7):968-75.
28. Gradman J, Wolthers OD. Short-term growth in children with eczema during treatment with topical mometasone furoate and tacrolimus. *Acta Paediatrica* 2007;96(8):1233-7.
29. Schlessinger J, Miller B, Gilbert RD, Plott RT. An open-label adrenal suppression study of 0.1% fluocinonide cream in pediatric patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2006;142(12):1568-72.

30. Eichenfield L, Ellis CN, Fivenson D, Hebert AA, Dromgoole S, Piacquadio D. Evaluation of adrenal suppression of a lipid enhanced, topical emollient cream formulation of hydrocortisone butyrate 0.1% in treating children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2007;24(1):81-4.
31. Long C, Finlay AY. The finger-tip unit--a new practical measure. *Clin Exp Dermatol* 1991;16(6):444-7.
32. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330(7490):516-22.
33. Ashcroft DM, Chen LC, Garside R, Stein K, Williams HC. Topical pimecrolimus for eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2007 Issue 4 2007(4).
34. Murrell DF, Calvieri S, Ortonne JP, Ho VC, Weise-Riccardi S, Barbier N, et al. A randomized controlled trial of pimecrolimus cream 1% in adolescents and adults with head and neck atopic dermatitis and intolerant of, or dependent on, topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 2007;157(5):954-9.
35. Gollnick H, Kaufmann R, Stough D, Heikkila H, Andriano K, Grinienko A, et al. Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis: Prevention of flare progression. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008;158(5):1083-93.
36. Luger TA, Lahfa M, Folster-Holst R, Gulliver WP, Allen R, Molloy S, et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2004;15(3):169-78.
37. Kyllonen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150(6):1174-81.
38. Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother* 2009;43(12):1956-63.
39. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008;63(7):742-50.
40. Devillers ACA, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: A critical review of the literature. *Br J Dermatol* 2006;154(4):579-85.
41. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the management of atopic eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*:2008(3).
42. Chunharas A, Wisuthsarewong W, Wananukul S, Viravan S. Therapeutic efficacy and safety of loratadine syrup in childhood atopic dermatitis treated with mometasone furoate 0.1 per cent cream. *J Med Assoc Thai* 2002;85(4):482-7.

43. Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol* 2003;148(6):1212-21.
44. Diepgen TL. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(4):278-86.
45. Simons FE. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(6):535-42.
46. Langan SM, Flohr C, Williams HC. The role of furry pets in eczema: a systematic review. *Arch Dermatol* 2007;143(12):1570-7.
47. Gauger A, Fischer S, Mempel M, Schaefer T, Foelster-Holst R, Abeck D, et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. [erratum appears in *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Jul;20(6):771]. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(5):534-41.
48. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schafer T, Ring J, Abeck D. Silver-coated textiles reduce *Staphylococcus aureus* colonization in patients with atopic eczema. *Dermatology* 2003;207(1):15-21.
49. J uenger M, Ladwig A, Staecker S, Arnold A, Kramer A, Daeschlein G, et al. Efficacy and safety of silver textile in the treatment of atopic dermatitis (AD). *Curr Med Res Opin* 2006;22(4):739-50.
50. Worth A, Sheikh A. Food allergy and atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(3):226-30.
51. Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 2008(1).
52. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 2006(3).
53. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(4):520-7.
54. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 2006(4).
55. Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2006;160(5):502-7.
56. Infant Feeding Recommendations. London: Department of Health; 2003. Available from url: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_4097197](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4097197)
57. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 2007(4).

58. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: 2007(4).
59. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, Murrell DF, Tang ML. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008(4).
60. Zhang W, Leonard T, Bath-Hextall F, Chambers CA, Lee C, Humphreys R, et al. Chinese herbal medicine for atopic eczema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004(4).
61. Proksch E, Nissen HP, Bremgartner M, Urquhart C. Bathing in a magnesium-rich Dead Sea salt solution improves skin barrier function, enhances skin hydration, and reduces inflammation in atopic dry skin. *Int J Dermatol* 2005;44(2):151-7.
62. Long CC, Mills CM, Finlay AY. A practical guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol* 1998;138(2):293-6.



