

Çocuklarda Atopik Dermatit Tedavisi

Treatment of Atopic Dermatitis in Children

Öz

Atopik dermatit çeşitli çevresel tetikleyicilerin ortaya çıkardığı aşırı cilt duyarlılığı ile ilişkili kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Tedavinin amacı kronik enflamasyonun baskılanması ve akut alevlenmelerin kontrol altına alınmasıdır. Atopik dermatitin temel tedavisi düzenli nemlendirici kullanımı ile uygun cilt bakımının sağlanması ve belirli tetikleyici etkenlerden uzak durulmasını içerir. Topikal kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleri ağır atopik dermatit tedavisinin köşe taşı oluşturur. Topikal kortikosteroidler ile artan yan etki riski proaktif tedavi uygulaması ile azaltılabilir. Topikal kalsinörin inhibitörleri hassas cilt bölgelerine güvenle uygulanabilen steroid içermeyen topikal anti-enflamatuvar ilaçlardır. İleri tedavi seçenekleri, hastalığın ağırlığına bağlı olarak, basamak tedavisi şeklinde uygulanmalıdır. Ağır atopik dermatitli olgularda, sistemik tedavide oral steroidler, bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar, ıslak pansuman, fototerapi ve alerjen immunoterapisi uygulanabilir. Sistemik antibiyotik tedavisi yaygın ikincil bakteriyel cilt infeksiyonlarında kullanılmalıdır. Atopik dermatit tedavisi hastalığın ağırlığına ve hastanın klinik durumuna göre bireyselleştirilmelidir.

Abstract

Atopic dermatitis is a common chronic inflammatory skin disease associated with cutaneous hyperreactivity to various environmental triggers. The aim of the treatment should be focused on suppression of chronic inflammation and control of acute exacerbations. Basic therapy of atopic dermatitis should comprise optimal skin care with regular use of emollients, and avoidance from specific triggering factors. Topical treatment options like topical corticosteroids and calcineurin inhibitors are the milestones of the severe atopic dermatitis. The risk of adverse effects induced by topical corticosteroids could be reduced by proactive treatment modality. Topical calcineurin inhibitors allow a steroid-free anti-inflammatory topical treatment with a safe application on sensitive skin areas. Advanced treatment options should be administered as stepwise treatment, depending on the severity of the disease. In severe cases of atopic dermatitis, systemic oral steroids, immunosuppressant drugs, wet wrap, pho-

Uzm. Dr. Gizem ATAKUL,
Prof. Dr. Nevin UZUNER
Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk
İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:

Uzm. Dr. Gizem ATAKUL
Dokuz Eylül Üniversitesi Nevvar Salih
İşgören Çocuk Hastanesi
Mithatpaşa Cd. No:1606, 35340
Narludere/Balçova/İzmir

Tel/phone: +90 232 412 22 22
mail: drgizematakul@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Çocuk, atopik dermatit, tedavi

Keywords:

Child, atopic dermatitis,
treatment

Geliş Tarihi - Received
22/12/2016
Kabul Tarihi - Accepted
15/01/2017

totherapy and allergen immunotherapy can be administered. Systemic antibiotic treatment is indicated for widespread secondary bacterial skin infections. The management of atopic dermatitis should be individualized according to the severity of the disease and patients' clinical conditions.

Atopik dermatit (AD), atopi zemininde alevlenmeler ve tekrarlar ile seyreden kronik enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Atopik dermatit; genel olarak %70-84 oranında hafif bulgularla seyrederken, olguların yaklaşık %20'si ağır bir klinik tablo ile seyreder. Ağır AD tanısı ile takip edilen olguların %5'i de tüm tedavilere dirençlidir. Kliniğin şiddetini belirlemede güvenilir ve en yaygın kullanılan ölçek SCORAD indeksidir. SCORAD indeksinde, toplam skor <25 ise AD hafif; 25-40 ise orta; >40 ise ağır olarak sınıflandırılır (1). AD'li olguların yaklaşık %90'ında uygun tedavi seçimi ve tedaviye uyum ile AD belirtilerinde düzelme, hastalığın tekrarlama oranında ve komplikasyonlarda azalma sağlanabilir. Atopik dermatit tedavisinin temelini alerjen ve kimyasallardan korunma önlemleri, nemlendiriciler ve topikal tedaviler oluşturur. Klasik tedavi yaklaşımları ile yanıt almamayan AD'li hastalarda immünsupresif tedaviler denenebilir. Oral kortikosteroidler, siklosporin, azatioprin, mikofenolat mofetil (MMF), metotreksat (MTX) tedaviye yanıtız AD tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır (2, 3, 4).

Korunma

AD tanısı alan çocuklarda ev tozu akarı gibi aero-alerjenler ve gıda alerjenleri ile temasın azaltılması, AD'ye bağlı cilt lezyonlarının azalmasını ve tedaviye yanıtı artırabilir. Ancak, AD'nin sadece korunma önlemleri ve tedavi seçenekleri ile kesin olarak tedavi edilebilmesi günümüz koşullarında mümkün değildir.

Cildin Temizliği, Bakımı ve Banyo

Cilt, tahriş edici kimyasal ve alerjen içermeyen vücut şampuanları kullanılarak yumuşak bir bez yardımı ile temizlenmelidir. Atopik dermatitli çocuklar cildin koruyucu olan yağ tabakasını kaybetmeye eğilimlidir. Bu nedenle, AD'li çocuklar haftada en fazla iki veya üç kez yıkanmalıdır. Epidermisten su kaybını önlemek için banyo yağları kullanılmalıdır. Yağlar çocuğun banyo yaptığı suya sonradan eklenmelidir böylece tüm vücuda yağ yayılabilir. Sonrasında, çocuk yumuşak bir havlu ile nazikçe tamponlanarak kurulanır (5).

Cildin Nemlendirilmesi

AD' de olan cilt kuruluğu kaşıntı semptomunun temel nedenlerinden biridir. Ayrıca kaşıntı, epidermiste mikrofissür gelişimine ve bu alanlarda bakteri kolonizasyonuna neden olur. Tüm bu nedenlerle, cildin nemlendirilmesi şarttır. Hidrofobik nemlendiriciler (örn. %5 üre) en az günde iki kez, ideali banyodan hemen sonra uygulanmalıdır. Bariyer görevi gören banyo yağları, emülsiyonlar ve misel solüsyonları da deriden su kaybını azaltarak nemlendirmede fayda sağlayabilirler. Akut alevlenme dönemlerinde ise önce topikal anti-enflamatuvar tedavi ile lezyonlar baskılanmalı, sonrasında nemlendiricilere başlanmalıdır. AD'li hastalarda ciltte bakteriyel ve viral enfeksiyonların varlığı durumunda tedaviye anti-enflamatuvar ajanlar eklenmeden tek başına nemlendirici kullanılması, enfeksiyonun yayılmasına neden olabilir (6). Sonuçta, nemlendiriciler düzenli aralıklarla bol miktarda kullanıldığında cilt bariyerini iyileştirir ve duyarlılığını azaltır. Topikal steroid ihtiyacını ve AD'nin alevlenme sıklığını belirgin olarak azaltırlar (7, 8).

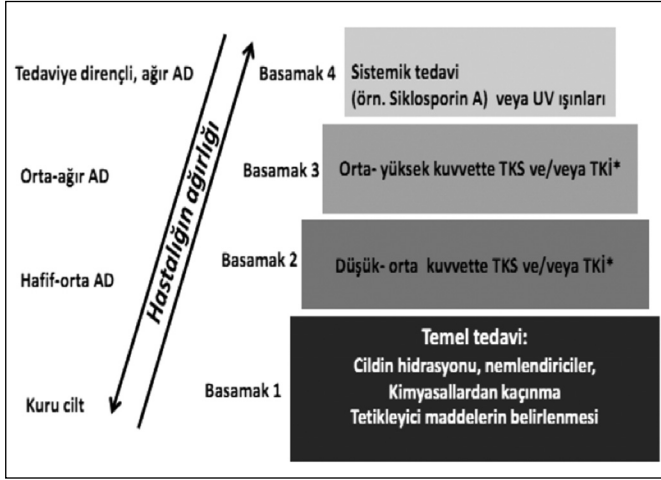
Topikal Anti-enflamatuvar Tedaviler

Topikal kortikosteroidler (TKS) ve topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) başlıca topikal anti-enflamatuvar tedavilerdir. Krem formundaki topikal anti-enflamatuvarlar kullanılacaksa 15 dakika önce, merhem formundaki topikal anti-enflamatuvarlar kullanılacaksa da 15 dakika sonra cilde nemlendirici uygulanmalıdır (9).

Atopik dermatitin alevlenme döneminde topikal anti-enflamatuvar tedavi gözle görülen lezyonlar kayboluncaya kadar devam edilir ve idame tedavisi olarak proaktif tedaviye geçilir. Proaktif tedavi, yoğun tedavi verilmiş hastalarda tedaviye, haftada iki gün ve günde bir kez gücü (potensi) düşük topikal anti-enflamatuvar ilaçlar ile devam edilmesidir (10). Atopik dermatitte basamak tedavisi yaklaşımı Şekil 1'de özetlenmiştir (11).

Topikal Kortikosteroidler

Topikal glukokortikoidler, AD alevlenmelerinde ve idamesinde ilk tercih edilen ilaç grubudur. Gücüne göre 4 grupta sınıflandırılırlar. Grup III (güçlü) ve grup IV (en güçlü) akut alevlenme dönemlerinde ve günde bir kez uygulanmalıdır. Alevlenme döneminden sonra doz azaltılır ve proaktif tedaviye geçilir. Grup I (hafif) ve grup II (orta) glukokortikoidler proaktif dönemde ve hafif AD tedavisinde tercih edilir. Tablo 1'de topikal kortikosteroidlerin etki güçleri özetlenmiştir.



Şekil 1. Atopik dermatit tedavisinde basamak yaklaşımı. AD: Atopik dermatit; UV: Ultraviyole; TKS: Topikal kortikosteroidler; TKİ: Topikal kalsinörin inhibitörleri*2 yaşından itibaren (11).

Topikal kortikosteroid kullanımında sistemik yan etkilerine ve cilt atrofisine dikkat edilmelidir (12).

Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) takrolimus merhem (%0,1 ve %0,03) ve pimekrolimus krem (%1)'dir. 2 yaşın altındaki çocuklar için henüz klinik çalışma olmaması nedeni ile ruhsatlı değildir. Takrolimus merheminin etkinliği grup II TKS ile benzer, pimekrolimus kremin etkinliği ise her ikisinden de düşüktür. TKİ, akut alevlenme tedavisinden daha çok proaktif tedavi için tercih edilirler. Uzun dönemde, AD'nin alevlenme sıklığını azalttıkları ve tedavi maliyetini düşürdükleri gösterilmiştir (11,13).

TKİ cilt atrofisine neden olmaz. Böylece periorbital, genital, aksillar ve inguinal bölgeye uygulanabilir (14). Son yıllarda, sistemik kalsinörin inhibitörleri gibi kanser gelişimine zemin hazırlama ve fotokarsinojen etkileri tartışılmaktadır. Henüz herhangi bir karsinojen (öz. lenfoma) etkisinin olduğu gösterilmemiştir (15). TKİ diğer bildirilen yan etkileri de dermatitis herpetiformis ve molluscum contagiosum gibi viral enfeksiyon yayılmasına neden olmasıdır (16,17). Bu konu güncelliğini korumakla birlikte henüz net bir fikir birliği oluşmamıştır.

Islak Pansuman

Amaç cildin nemlendirilmesi ve topikal tedavilerin emiliminin artırılmasıdır. Ağır ve/veya tedaviye dirençli AD'li hastaların alevlenme dönemlerinde, en fazla 14 gün olmak koşuluyla sulandırılmış kortikosteroidler ile birlikte ıslak pansuman kullanılması önerilmektedir (18).

Anti-pruritik İlaçlar

Kaşıntı, orta-ağır AD'te uyku düzeninde bozulmaya neden olur ve hastaların hayat kalitesini düşürür. Günümüze kadar yararı kesin olarak gösterilebilmiş bir tedavi seçeneği yoktur. Etkinliği gösterilmiş olan ilaçlar TKİ ve TKS'dir (19, 20). Yeni kuşak antihistaminikler de enflamasyonu azaltmak ve hastaların yaşam kalitesini arttırmak için kullanılabilir.

Antibiyotikler

Ağır AD'te ciltte bakteriyel kolonizasyon ve cilt enfeksiyonlarına yatkınlık fazladır. TKS ve TKİ, antimikrobiyal tedavi olarak etkili ilaçlardır. Ultraviyole ışınları, triklosan, klorheksidin gibi antiseptikler, kristal viyole %0,3 ve sistemik antibiyotikler kullanılan diğer tedavilerdir (21). S. aureus kolonizasyonunu TKS veya TKİ'ler azaltmaktadır; ancak antibakteriyel şampuan, sabunlar veya topikal antibiyotik, antiseptikler etkisizdir (22).

Ultraviyole Işın Tedavileri

Orta-ağır AD'li hastaların bulguları yaz aylarında hafiflerken, hafif-orta dermatitli hastaların semptomları %74, 4 oranında düzelmektedir.

Ultraviyole ışınlar; özellikle de UVA1, nöropeptid ve nörotropinlerin salınımında azalma, enflamatuvar hücrelerde apoptoz, Langerhans hücreleri ile dendritik hücrelerin göçünde azalmaya neden olur. UV ışınları ile Vitamin D sentezinin artması ile cilt bariyerini kuvvetlendiği ve S.aureus kolonizasyonunun azaldığı düşünülmekte-

Tablo1. Topikal kortikosteroidlerin kuvveti ve basamak tedavisindeki yeri.

HAFİF AD	DÜŞÜK KUVVETLİ Hidrokortizon asetat	Yüz dahil tüm vücuda güvenle kullanılabilir
ORTA AD	ORTA KUVVETLİ Klobetazol 17-bütirat	Gövde ve katlantı yerlerine sürülebilir Aralıklı kullanılabilir
AĞIR AD	KUVVETLİ Betametazon 17-valerat Betametazon ve Kliokinol Flutikazon propiyonat Mometazon furoat	Yüze ve katlantı yerlerine uygulanmaz Gövdeye sürülebilir Uzun süre kullanılmaz
ÇOK AĞIR AD	ÇOK KUVVETLİ Klobetazolpropiyonat	Yüze ve katlantı yerlerine uygulanmaz Bir haftadan uzun süre kullanılmaz Çocuklarda ender olarak tercih edilir.

dir. Geniş bantlı UVB'ye göre dar bantlı UVB ile daha iyi tedavi yanıtları alınmıştır. Ağır klinik durumlarda da yüksek doz UVA1 tercih edilmelidir (23).

Ultraviyole ışın tedavisi 12 yaş altındaki çocuklarda, akut alevlenme döneminde (UVA1 hariç) ve güneş ışığı ile kliniği kötüleşen olgularda kullanılmamalıdır.

PUVA

PUVA tedavisi UVA ışınları ile birlikte oral olarak verilen 8- metaksipsoralenin (8-MOP) kullanıldığı tedavi şeklidir. PUVA, ağır AD tedavisinde bakteriyel kolonizasyonu ve topikal steroid ihtiyacını azaltarak etkili olabilir. Darband UVB (311-313nm) fototerapisi AD tedavisi için daha çok tercih edilen formdur. Tüm UV tedavilerinin cilt kanseri gelişimine yatkınlık yarattığı unutulmamalıdır (9).

İmmünosüpresif Tedaviler

Klasik tedavi yaklaşımları ile yanıt alınamayan AD'li hastalarda immünosüpresif tedaviler denenebilir. Oral kortikosteroidler, siklosporin, mikofenolat mofetil (MMF), azatioprin, metotreksat (MTX), IFN- γ ve aliretinoin tedaviye yanıtız AD tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır (11, 24).

Sistemik kortikosteroidler, AD tedavisinde antienflamatuar etkilerinden dolayı kullanılırlar. Pratikte sistemik steroidler sık kullanılmasına ve FDA onaylı olmasına rağmen çocuklarda ağır AD tedavisinde sistemik steroid kullanımını destekleyen kanıtlar azdır. Daha çok akut atak dönemlerinde kısa süreli tedavi şekilleri tercih edilir. Sistemik steroid ile tedavi olan AD'li çocuklarda da yüksek relaps oranları bildirilmektedir(25). Çocuklarda uzun süreli kullanımı yan etkileri nedeniyle de önerilmemektedir.

Sistemik kalsinörin inhibitörleri (Siklosporin A), etkisini kalsinörinlerdeki fosfataz aktivitesini inhibe ederek gösterir. Bu yolla T hücrelerinden proinflamatuar sitokinlerin salınımını baskırlar. Çocuklarda AD'nin sistemik tedavisinde FDA onayı yoktur. Fakat Avrupa'da Siklosporin A çocuklarda ve erişkinlerde ağır AD'de birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Ağır AD'li çocuklarda sistemik glukokortikoidler kadar etkilidirler. Eritem yoğunluğunda ve tutulan vücut yüzey alanında azalma sağlar, topikal steroid ihtiyacını azaltır ve uyku düzeninde iyileşmeye neden olur. Önerilen başlangıç dozu 2,5-3,5 mg/kg gündür. Maksimum doz 5 mg / kg / gündür. Klinik etki görüldükten sonra, iki haftada bir 0,5-1 mg / kg doz azaltılması önerilir. Siklosporin tedavisinin

çocuk hastalarda erişkin hastalardan daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (26,27). Siklosporin A kullanımının sınırlayıcı özelliği, ilaç kesildikten kısa bir süre sonra (ortalama 8 hafta) hastalığın yeniden başlamasıdır (28).

Mikofenolat mofetil, pürin sentezinde anahtar rol oynayan inozin monofosfat dehidrogenaz enziminin selektif ve nonkompetitif inhibitörüdür. Atopik dermatit tedavisinde siklosporine göre etkisinin daha geç sürede başladığı, fakat daha uzun süre remisyon sağladığı gösterilmiştir (29). MMF ile tedavi edilmiş, 14 çocuk hastayı içeren vaka serisinde, yanıtların oldukça iyi olduğu ve minimal yan etki olduğu bildirilmiştir (30). Çocuklarda, 600-1200 mg/m² günlük doz veya küçük çocuklarda 40-50 mg/kg/gün, adolesan da 30-40 mg/kg/gün önerilmektedir. Bulantı, kusma, abdominal kramplar ve hafif baş ağrısı en sık bildirilen yan etkilerdir (2).

Azatioprin, metabolizması sırasında oluşan aktif 6 tioguanin T ve B lenfositlerine özel affiniteye sahip olup DNA ve RNA sentezini ve onarım mekanizmalarını inhibe ederek immünosüpresyona yol açar. Siklosporin tedavisinin etkili olmadığı veya kontrendike olduğu durumlarda kullanımı önerilir. Önerilen tedavi dozu 1-4 mg/kg / gün şeklindedir. Yan etkileri arasında bulantı, kusma, ishal, hepatit, pankreatit, kemik iliği süpresyonu, artmış enfeksiyon ve malignite riski yer alır. Azatioprin, çocuklarda ağır atopik dermatitte etkili olabilir; fakat henüz kanıtlar yetersizdir.

Metotreksat; dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA ve RNA sentezini engeller. T hücre fonksiyonlarını baskırlar. Metotreksatın etkisi; AD tedavisinde siklosporine göre daha geç başlar. Klinik iyileşme tedavinin ortalama 4-8. haftasında başlar. Metotreksat tedavisi, siklosporin tedavisi etkili değil veya kontrendike ise kullanımı önerilir. Genellikle önerilen kullanım dozu 0,2-0,7 mg/kg/hafta şeklindedir. Metotreksat tedavisinin görülen en sık yan etkileri bulantı, iştahsızlık, halsizlik, alopesi ve stomatit gelişimidir. Folik asit ilave edilmesinin de yan etkileri azalttığı gösterilmiştir (31).

Alerjen İmmunoterapisi

Orta-ağır AD tedavisinde alerjenlerle yapılan aşı tedavisi umut verici yaklaşımlardan biridir. Subkutan immünoterapi (SCIT) ve sublingual immünoterapinin (SLIT) kısıtlı veriler nedeniyle, AD'deki etkinlikleri tartışmalıdır. Atopik dermatitli çocuklarda SCIT ile dermatit bulgularının düzeldiği, bu düzelmenin 8 hafta kadar kısa bir sürede gerçekleştiği ve bir yıl kadar da iyilik halinin devam ettiği gösterilmiştir (32). Literatürdeki olumlu so-

nuçların aksine, SCIT'in etkisiz olduğunu belirten çalışmalar da vardır. Çift kör kontrollü çalışmada AD'li olan çocuklara 8 ay ev akarı ile SCIT uygulanmış ama yararı gösterilememiştir (33).

Sublingual immunoterapinin AD tedavisindeki yerine bakıldığında bu konuda henüz geniş serili ve uzun dönemli takip içeren bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde SLIT uygulanan hastalarda klinik düzelleme ve remisyon sağlandığını belirten çalışmalar yer almaktadır (34, 35). Ancak, 3 yıl boyunca ev akarına karşı SLIT uygulanmış 60 çocukta AD semptomlarında iyileşme olmamıştır (36).

Sonuçta, alerjen immunoterapisi ile ilgili çalışma sonuçları iyi değerlendirilmelidir. Bugünkü veriler ile gerek SCIT gerekse SLIT'in AD alevlenmesine yol açmadığı ve alerjik rinit veya astım nedeniyle aşı tedavisi uygulanmış hastalarda AD belirtilerinin kötüleşmediği söylenebilir. Alerjen immunoterapisinin çoğu hastada güvenli olduğu düşünülebilir ancak, tedavi başarılı etkilerinin olduğu sonucunu çıkarabilmek bugünkü veriler ile mümkün değildir. Kılavuzlar, yalnızca spesifik alerjenler ile duyarlılığı yüksek olan AD'li olgularda bu tedavinin denenebileceğini belirtmektedir. Ayrıca, alerjen immunoterapisinin yeni alerjen duyarlılıkların gelişimini engellediği bilinmektedir. Bu nedenle AD'li olan hastalara erken dönemde immunoterapi başlanması belki de atopik marşı engelleyebilir. Bu düşünce ile bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (37).

Kaynaklar

1. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1993;186:23-31.
2. Nathaniel A. Slater, BA, Dean S. Morrell, Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* 2015; 33: 289-99.
3. Eliza R. Notaro, Robert Sidbury. Systemic Agents for Severe Atopic Dermatitis in Children. *Pediatr Drugs* 2015; 17: 449-57.
4. Carsten Flohr, Alan D. Irvine. Systemic therapies for severe atopic dermatitis in children and adults *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(3): 774-7.
5. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009;123:808-14.
6. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Oct;112:667-74.
7. 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.
8. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van HO, Allegra F, Parker CA. 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 Jun 21;326:1367.
9. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Aug;26:1045-60.
10. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis--an emerging concept. *Allergy*. 2009 Feb;64:276-8.
11. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *Allergy*. 2006 Aug;61:969-87.
12. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2003 May;21:193-200.
13. 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 May;21:144-56.
14. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, Ortonne JP. 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 Mar;144:507-13.
15. Thaci D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 Jan;28:52-6.
16. Lubbe J, Pournaras CC, Saurat JH. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Dermatology*. 2000;201:249-51.
17. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2004 Jan;14:73-4.
18. 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 Apr;154:579-85.
19. Eichenfield LF, Ho V, Matsunaga J, Leclerc P, Paul C, Hanifin JM. Blood concentrations, tolerability and efficacy of pimecrolimus cream 1% in Japanese infants and children with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2007 Apr;34:231-6.
20. 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 Jun;148:1212-21.
21. 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;199:231-6.
22. Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce *Staphylococcus aureus* in the manage-

- ment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD003871.
23. Legat FJ, Wolf P. Cutaneous sensory nerves: mediators of phototherapeutic effects? *Front Biosci*. 2009;14:4921-31.
 24. Darsow U, Forer I, Ring J. Allergen-specific immunotherapy in atopic eczema. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Aug;11:277-83.
 25. Forte WCN, Sumita JM, Rodrigues AG, Liuson D, Tanaka E. Rebound phenomenon to systemic corticosteroid in atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33:307-11.
 26. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: A multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:1016-21.
 27. 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;21:606-9.
 28. Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, Gieler U, Lipozencic J, Luger T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Sep;26:1176-93.
 29. 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(6):1074-84.
 30. 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.
 31. Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol*. 2014;53(8):1037-41.
 32. Werfel T, Breuer K, Rueff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, Ruzicka T, Brehler R, Wolf H, et al. 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 Feb;61:202-5.
 33. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 1992 Apr;22:440-6.
 34. Mastrandrea F, Serio G, Minelli M, Minardi A, Scarcia G, Coradduzza G, Parmiani S. Specific sublingual immunotherapy in atopic dermatitis. Results of a 6-year follow-up of 35 consecutive patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2000 Mar;28:54-62.
 35. 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, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Jul;120:164-70.
 36. Galli E, Chini L, Nardi S, Benincori N, Panei P, Fraioli G, Moschese V, Rossi P. Use of a specific oral hyposensitization therapy to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1994 Jan;22:18-22.
 37. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:110-7.