

# Çocukluklarda Atopik Dermatit Tedavisinde Güncel ve Gelecek Yaklaşımlar

## Current and Future Concepts in Treatment of Childhood Atopic Dermatitis

**Elif Karakoç Aydınler,  
Safa Barış, Cevdet Özdemir**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim  
Dalı, Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı,  
İstanbul, Türkiye

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Cevdet Özdemir  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı,  
Tophanelioğlu Cad. 13-15 Altunizade  
İstanbul, Türkiye  
Tel: +90 216 625 45 45  
Faks: +90 212 288 39 88  
E-posta: cozdemir@superonline.com

**Geliş Tarihi/Received:** 01.11.2010

**Kabul Tarihi/Accepted:** 15.03.2011

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

### ÖZET

Atopik dermatit (AD) immün yanıtın düzenlenmesindeki bozukluğa bağlı gelişen kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. AD çocukların yaklaşık %20'sini etkilemekte ve erişkinlerin %6'sında sebat etmektedir. Tedavi prensibi akut hastalığın ortadan kaldırılması, yaşam kalitesinin artırılması ve uzun dönemde istenmeyen yan etkilerin önlenmesine yöneliktir. Hafif ve orta şiddetteki olgular genellikle tetikleyici uyarılardan kaçınma ve topikal medikasyonlarla kontrol altına alınabilmektedir. Şiddetli olgularda ise bunlara ek olarak immünosupresif tedaviler gerekmektedir. Bu ilaçların birikmiş toksisitesinin fazla olması AD tedavisinde kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Bu yüzden güvenli ve etkin alternatif tedavi seçeneklerine özellikle çocukluk çağı yaş grubunda ihtiyaç duyulmaktadır. (*Güncel Pediatri 2011; 9: 39-43*)

**Anahtar kelimeler:** Atopik dermatit, allerjen, çocuk, tedavi

### SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disorder caused by a dysregulation of immune response to allergenic or non-allergenic stimuli. Interplay of several effector cells including migrating lymphocytes, fibrocytes, Langerhans cells, mast cells and epidermal keratinocytes enroll in the development of AD. Atopic dermatitis affects approximately 20% of children and persists in 6% of adults. Relieving acute exacerbations, improving the quality of life and prevention of side effects in the long term are the main steps of the management of AD. Mild to moderate cases can be controlled with avoidance of triggering factors, skin care and topical medications. In severe cases immune suppression is an option with cumulative toxicity and variable efficacy of drugs as a limiting factor. It is essential to develop safer and efficacious alternatives for the treatment of AD, especially in pediatric age group. (*Journal of Current Pediatrics 2011; 9: 39-43*)

**Key words:** Atopic dermatitis, allergen, child, therapy

## Giriş

Atopik dermatit (AD) kaşıntı, kuruluk ve egzema süreçleri ile karakterize inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Etyopatogenezi oldukça karmaşıktır ve tamamiyle aydınlatılmış değildir. Ortaya çıkan klinik tablodan genetik yatkınlık sonucunda meydana gelen bozulmuş cilt bariyeri, doğal bağışıklık yanıtındaki bozukluklar, allerjenler ve Stafilokokus aureus gibi mikrobiyal antijenlere verilen artmış yanıt sorumlu tutulmaktadır (1).

AD süt çocukluğu çağında sıklıkla görülmekteyken hastalığın doğal öyküsü nedeniyle yaşla birlikte sıklığında ve şiddetinde azalma meydana gelmektedir. Tüm çocukluk çağındaki atopik dermatit prevalansı %5-20 arasında iken bu olguların %50'si bir yaşın altında tanı almaktadır (2). Bu yaş grubunda ortaya çıkan tablodan özellikle gıda kaynaklı allerjenler (yumurta, inek sütü, fıstık vs.) %40 oranında sorumlu tutulmaktadır. Bu oran yaş ilerledikçe daha da azalmaktadır (3,4).

### Çocukluklarda Atopik Dermatit Tanısı

AD tanısında kullanılan özgün ve rutin bir laboratuvar yönteminin olmaması nedeniyle tanı, öykü ve klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Bugün tüm dünyada yaygın olarak kullanılan AD tanı kriterleri, ilk olarak 1980 yılında Hanifin ve Rajka tarafından belirlenmiştir (5). "Hanifin-Rajka atopik dermatit tanı kriterleri" olarak adlandırılan bu kriterler majör ve minör kriterlerden oluşmaktadır (Tablo 1). AD tanısı için kaşıntıya ek olarak en az üç majör kriter bulunmalıdır. Başka bir görüşe göre ise üç veya daha fazla sayıda minör kriter varlığı, bir majör kriter yerine geçebilmektedir. Bu durumda, beş majör kriterden üçüne ek olarak üç minör kriterin olması tanı için yeterli kabul edilmiştir (5-7).

### Çocuklarda Atopik Dermatit Şiddetinin ve Yaygınlığının Belirlenmesi

Birçok hekim ve araştırmacı hastalığın şiddetini ve yaygınlığını tanımlayan çeşitli ölçekler kullanmaktadır. Schmitt ve arkadaşları 2007 yılında bunları derleyerek kısa sürede uygulanabilen ve geçerli ölçekleri 'Atopik Dermatitin Ağırlık Ölçeği' (SCORAD-SCORing Atopic Dermatitis), 'Egzama Alanı ve Ağırlık İndeksi' (EASI-Eczema Area and Severity Index) ve 'Hasta Odaklı Egzama Ölçeği' (POEM-Patient-orientated Eczema Measure) olarak bildirmektedir (8). En yaygın olarak kullanılan SCORAD ölçeği ile hastalığın ölçeklendirilmesi tedavinin belirlenmesinde yardımcı olduğu gibi takipte hastalığın seyrini değerlendirmede ve bilimsel çalışmalarda kullanılmaktadır.

### Patogenez

Genetik faktörler: Atopik dermatit gelişiminde ailesel yatkınlığın etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle uygun ailelerde aday gen çalışmaları yürütülmüştür. Ancak hastalığın karmaşık bir patogenezini olması nedeniyle birden fazla genin etkin olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda özellikle cilt bariyeri, epidermal farklılaşma, immün yanıt ile ilgili genler üzerinde durulmaktadır (9). Bunlardan ilk sırada cilt doğal bariyerini oluşturan filagrin proteinindeki (1. kromozomun q21) mutasyonlar yer almaktadır (10). Ayrıca atopik dermatitte SPINK5 gen ekspresyonu ile oluşan proteinlerin arttığı gösterilmiştir (11). Atopik dermatitte Th2 hücreleri tarafından üretilen sitokinlerden interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 genlerinin 5q31-33 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1). Son olarak; NOD1 gen ekspresyonu ile ortaya çıkan toll-benzeri reseptörlerin konak savunmasında rol olarak atopik dermatit patogenezinde rol aldığı öne sürülmektedir (12).

Mikrobiyal ve antimikrobiyal peptidler: Atopik dermatitli olgularda Stafilokokus aureus ile kolonizasyon görülmektedir. Bunlardan salınan toksinlerin süperantijen özelliği taşıyor ve T hücreleri uyararak abartılı immün yanıt oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca süperantijenlerin T regulatuar hücrelerini baskıladığı, steroid direncine neden olduğu ve tedaviye yanıtı güçleştirdiği bildirilmektedir (13,14). Atopik dermatitli olgularda cildin antimikrobiyal peptidler açısından sağlıklı bireylere göre yoksun olduğu da gösterilmiştir (15,16). Bu nedenle konak savunmasında ilk sırada görev alan doğal immün yanıtın bakteri, virüs ve mantarlara karşı yetersiz olduğu düşünülmektedir.

### Çocuklarda Güncel Atopik Dermatit Tedavisi

Atopik dermatit tedavisinde öncelikle tetikleyici olabilecek gıda ve inhale allerjenlere karşı duyarlaşmanın varlığı araştırılmalı ve varsa kaçınma önlemleri alınmalıdır. Aynı zamanda bazı çevresel ve kozmetik önlemlerin alın-

**Tablo 1. Atopik dermatit tanısında Hanifin-Rajka kriterleri (5)**

Major Kriterler
Kaşıntı
Kişisel veya ailesel atopi öyküsü
Kronik, tekrarlayan dermatit
Sütçocuğunda yüz ve ektensör bölge tutulumu
Çocuk ve erişkinlerde fleksural bölge tutulumu
Minör Kriterler
Kuruluk
Cilt enfeksiyonlarına duyarlılık
El ve ayaklarda nonspesifik dermatit
İktiyozis
Palmar çizgilerde derinleşme
Keratozis pilaris
Yüksek serum IgE
Pitriyazis alba
Meme başı egzeması
Erken başlangıç yaşı
Deri testlerinde pozitif allerjen yanıtı
Göz altında Dennie Morgan çizgileri
Göz altında koyulaşma
Keratokonüs
Anterior subkapsüler katarakt
Beyaz dermatografizm
Tekrarlayan konjunktivit
Yanaklarda hiperemi
Besin alerjisi
Çevresel ve psikolojik faktörlerden hastalığın seyrinin etkilenmesi

ması ve aile eğitimi de gerekmektedir. Bunların yanısıra cildin nemlendirilmesi ve temiz tutulması en önemli basamaktır. Ayrıca banyo sırasında ve giysilerin temizliğinde irritatif sabun ve deterjanlar kullanılmamalıdır. Tüm olgularda banyo sonrasında ve günde en az iki kez olmak üzere yağ oranı yüksek nemlendiriciler tüm vücuda uygulanmalıdır (17). Öte yandan, eşlik eden enfeksiyon varlığında özellikle anti-stafilokok etkinliği bulunan lokal ve sistemik antibiyotikler kullanılmalıdır. Ayrıca şiddetli kaşıntı varlığında cilt bütünlüğünü ve bariyer fonksiyonlarını korumak ve sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişimini engellemek için antihistaminikler önerilebilir (18).

Atopik dermatitin şiddeti ve yaygınlığı belirlendikten sonra basamaklı tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Tedavi yaklaşımları Tablo 2'de özetlenmektedir.

Sadece cilt kuruluğu olan olgularda cildin nemlendirilmesi yeterli olmaktadır. Ancak hafif-orta şiddetteki hastalıkta, düşük-orta derecede etkili topikal kortikosteroidlerin (hidrokortizon, hidrokortizon asetat, prednizolon, triamsinolon aseronid) yanı sıra topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanılması gerekebilmektedir (19). Orta-ağır hastalıkta ise topikal kalsinörin inhibitörlerinin yanı sıra orta-yüksek derecede etkili topikal kortikosteroidler (hidrokortizone butirat, betametazon valerat, mometazon furoat, flusinolon asetonid) kullanılmalıdır (Tablo 3). 2005 yılında Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi Pediatri Komitesi topikal kalsinörin inhibitörlerinin uzun dönem güvenlik verilerinin yetersizliği ve olası malignite gelişimi ile ilişkili olabileceğinden 'kara-kutu uyarısı' vermiştir (20). Buna karşın, çocukluk çağı atopik dermatitlerinde bu ilaçların kullanımına ilişkin yakın zamanda yapılan bir meta-analizde pimekrolimus ve takrolimusun etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir (21).

Ağır ve dirençli olgularda ise topikal uygulama ve sistemik tedavinin yanı sıra kapalı bandaj veya UV-A1 dal-

ga boyunda ya da UV-B 311 nm fototerapi düşünülmelidir (1,22). Sistemik tedavide oral kortikosteroid pratik uygulamada 3-5 gün süreyle hastalık aktivitesini hızlı bas-kılama için sıklıkla kullanılmakta iken uzun süreli kullanımının yeri yoktur (23). Sistemik siklosporin tedavisi sırasında ise hastalar klinik ve laboratuvar açıdan yakın takip edilmeli, bu tedavi 6 ile 9 aydan uzun kullanılmamalı ve eş zamanlı olarak fototerapi uygulanmamalıdır (24). Bir diğer immüno-supresif ilaç olan azatioprin ise siklosporinin kullanılmadığı durumlarda tercih edilebilir. Ancak tiyopurin metil-transferaz gen mutasyonu olan olgularda miyelotoksik olduğu bilinmelidir (25). Bunlara ek olarak erişkinlerde metotreksat, mikofenolat-mofetil ve subkütan interferon gama ile tedavi edilen atopik dermatitli olgular bildirilmiştir (26,27). İmmüno-supresif ilaçların uzun dönem kullanılması kanser gelişimi, renal parankimal hasar ve karaciğer zararı gibi yan etkiler nedeniyle ancak ağır olgularda kullanılmalıdır. Bu ilaçlara ilişkin çocukluk çağı yaş grubunda yeterli çalışma bulunmamaktadır. İntravenöz immunoglobulinin atopik dermatit tedavisinde kullanımının etkinliği küçük vaka serilerinde bildirilmiş olmasına rağmen bu veriler yıllar içerisinde kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir (28,29).

### Çocuklarda Atopik Dermatitte Yeni Tedavi Yaklaşımları

Atopik dermatit patogenezi güncel çalışmalarla aydınlatılırken yeni tedavi önerileri ortaya çıkmaktadır. Bunlar etkin cilt bariyerinin oluşturulması, doğal immün yanıtın güçlendirilmesi ve adaptif immün yanıtın şekillendirilmesine ilişkin olmak üzere gruplanmaktadır (30). Lipid bazlı nemlendiricilere ilişkin yapılan çalışmalarda kaşıntı ve inflamasyonun azaldığı gösterilmiştir (31). Cilt bariyerinin korunması esasına dayalı diğer bir çalışmada kullanılan proteazların topikal uygulanması ile benzer et-

**Tablo 2. Çocuklarda atopik dermatitte güncel tedavi yaklaşımı**

Atopik Dermatit	Hafif-orta	Orta-ağır	Ağır-dirençli
Nemlendirici	+	+	+
Topikal kortikosteroid	Hafif-orta derecede etkili	Orta-yüksek derecede etkili	Orta-yüksek derecede etkili
Topikal kalsinörin İnhibitörü	±	+	+
Antihistaminik	±	±	±
Antibiyotik	±	±	±
Sistemik tedavi			+
Fototerapi			+

kilerin yanı sıra antimikrobiyal peptidlerin stabilizasyonunun sağlanabileceği düşünülmektedir (32). Katayama ve arkadaşları vitamin D3 kullanımının antimikrobiyal peptid düzeylerini arttırdığını göstermektedir (33). Probiyotiklerin kullanılması halinde ise yardımcı T lenfosit (Th)1/Th2 dengesinin yeniden düzenlendiği düşünülmüş ancak çalışmalar çelişkili sonuçlanmıştır (34). Son yıllarda sıklıkla astım tedavisinde gündeme gelen anti-IgE antikorlarının atopik dermatitte kullanımı ile olguların yarısında olumlu ancak ağır olgularda ise çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (20, 35). Bu durum olgulardaki çok yüksek IgE düzeyleri ve az sayıda denek ile ilişkili olabileceğinden kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bir diğer monoklonal antikor olan anti-TNF- $\alpha$  antikorunun kullanıldığında geçici klinik iyileşme gösterilmiştir (36). T lenfositlerini hedef alan anti-CD2, anti-CD11a antikorlarının kullanımında ise klinik düzelmeye bildirilmiştir (37,38). Simon ve arkadaşları tarafından B lenfositlerini hedef alan anti-CD20 kullanımında da olumlu klinik etki rapor edilmiştir (39). Bunların yanı sıra inflamasyonda yer alan sitokinlerin sentezinin inhibe edilmesi ya da monoklonal antikorlarla bloke edilmesine ilişkin hipotezler henüz sınanmamıştır (32).

Allerjen spesifik immünoterapinin atopik dermatitli çocuklarda kullanımına ilişkin yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Ev tozu akarına duyarlı çocuklarda allerjen spesifik immünoterapi kullanımının klinik bulgularda düzelmeye neden olduğu iki farklı çalışma ile desteklenmiştir (40, 41).

## Sonuç

Atopik dermatitin immunopatogenezi incelendiğinde gerek akut evrede gerekse kronik süreçte farklı uyaranlar ve farklı efektör mekanizmaların sorumlu olduğu bildirilmekle

beraber altta yatan temel problem tam olarak aydınlatılmamıştır. Güncel çalışmalarla bu mekanizmalar aydınlatılırken çeşitli yeni tedavi önerileri de ortaya konulmaktadır. Özellikle çocuklarda güvenliği ve etkinliği kanıtlanmış, düşük yan etki profiline sahip tedavi uygulamalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılacak olan kapsamlı araştırmalarla günlük pratiğe katkı sağlayacak tedavilerin sunulması beklenmektedir.

## Kaynaklar

1. Rancé F, Boguniewicz M, Lau S. New visions for atopic eczema: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:17-25.
2. Schultz Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:1-24.
3. Rancé F. Food allergy in children suffering from atopic eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:279-84.
4. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62:723-8.
5. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic feature of atopic dermatitis. *Act Derm Venereol* 1980;92:44-7.
6. Thestrup-Pedersen K. Clinical aspects of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:535-43.
7. Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children. An update. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:877-95.
8. Schmitt J, Langan S, Williams HC; European Dermato-Epidemiology Network. What are the best outcome measurements for atopic eczema? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1389-98.
9. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:24-34.
10. 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. *Nat Genet* 2006;38:441-6.

**Tablo 3. Atopik dermatit tedavisinde kullanılan topikal kortikosteroidlerin sınıflaması**

Sınıf	Örnek	Yoğunluk ve Formülasyon
Sınıf I (En etkili)	Klobetazol propionat Betametazon dipropionat	%0,05 yağ, losyon %0,5 jel, merhem
Sınıf II (Yüksek etkili)	Mometazon furoat Betametazon dipropionat	%0,1 merhem %0,05 merhem
Sınıf III (Yüksek etkili)	Betametazon dipropionat	%0,05 krem
Sınıf IV (Orta etkili)	Hidrokortizon valerat	%0,2 merhem
Sınıf V (Orta etkili)	Betametazon valerat Hidrokortizon bütirat Flutikazon propionat	%0,1 krem %0,1 krem %0,05 krem
Sınıf VI (Düşük etkinlik)	Betametazon valerat	%0,1 losyon
Sınıf VII (Düşük etkinlik)	Hidrokortizon asetat	%1 krem

11. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, Williams HC, Robinson DA, Duff GW et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004;123:62-6.
12. Weidinger S, Klopp N, Rummeler L, Wagenpfeil S, Novak N, Baurecht HJ et al. Association of NOD1 polymorphisms with atopic eczema and related phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:177-84.
13. Ou LS, Goleva E, Hall C, Leung DY. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:756-63.
14. Hauk PJ, Leung DY. Tacrolimus (FK506): new treatment approach in superantigen-associated diseases like atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:391-2.
15. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151-60.
16. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF et al. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003;171:3262-9.
17. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008;122:812-24.
18. Lewis-Jones S, Muggleston MA; Guideline Development Group. Management of atopic eczema in children aged up to 12 years: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007;335:1263-4.
19. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P et al; European Academy of Allergology; Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Group. 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; 61: 969-87.
20. Plötz SG, Ring J. What's new in atopic eczema? *Expert Opin Emerg Drugs* 2010;15:249-67.
21. 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.
22. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Ta'eb A, Werfel T, Oranje A et al; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:317-28.
23. Ricci G, Dondi A, Patrizi A, Masi M. Systemic therapy of atopic dermatitis in children. *Drugs* 2009;69:297-306.
24. Shaw MG, Burkhart CN, Morrell DS. Systemic therapies for pediatric atopic dermatitis: a review for the primary care physician. *Pediatr Ann* 2009;38:380-7.
25. Martel RM, Melwani P, Islas D, Peñate Y, Borrego L. Safety of azathioprine therapy adjusted to thiopurine methyltransferase activity in the treatment of infantile atopic dermatitis. Report on 7 cases. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:415-20.
26. 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.
27. Heller M, Shin HT, Orlov SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007;157:127-32.
28. Lamb SR, Rademaker M. Intravenous immunoglobulin therapy for the treatment of severe atopic dermatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2:67-74.
29. Jolles S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin treatment for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:3-7.
30. Belloni B, Andres C, Ollert M, Ring J, Mempel M. Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:423-7.
31. 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.
32. Jung T, Stingl G. Atopic dermatitis: therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1074-81.
33. Katayama I, Minatohara K, Yokozeki H, Nishioka K. Topical vitamin D3 downregulates IgE-mediated murine biphasic cutaneous reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:71-6.
34. Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:116-21.
35. Beck LA, Saini S. Wanted: A study with omalizumab to determine the role of IgE-mediated pathways in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:540-1.
36. 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.
37. 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.
38. Takiguchi R, Tofte S, Simpson B, Harper E, Blauvelt A, Hanifin J et al. Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:222-7.
39. 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.
40. Bussmann C, Maintz L, Hart J, Allam JP, Vrtala S, Chen KW et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1277-85.
41. Werfel T, Breuer K, Ruéff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M 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;61:202-5.