Клінічні рекомендації EDF з атопічної екземи (атопічного дерматиту). Частина I

Переклад: *Безродна О.В., Сукач М. М.*

Наукове редагування :
Президент АДАУ, експерт МОЗ України,
проф. Уманець Т.Р.,

кафедра фтизіатрії і пульмонології НМАПО
ім. П. Л. Шупика, член ЕААСІ,
проф. Зайков С.В.

Клінічні рекомендації EDF з атопічної екземи (атопічного дерматиту).

Частина I.

Перелік скорочень

AAD	Американська академія дерматології
AEGIS	3-(Триметоксисиліл)пропіл диметил октадецил амоній хлорид
AGREE	опитувальник з експертизи та атестації керівництв
AZA	азатіоприн
CAP-FEIA	CAP-флюоресцентний імуноферментний аналіз
EADV	Європейська академія дерматології та венерології
EASI	індекс тяжкості та площі екземи, шкала
EAT	дослідження переносимості високоалергенних продуктів при їх введенні в раціон харчування з тримісячного віку
EDF	Європейський дерматологічний форум
EC-MPS	кишковорозчинний розчин мікофенолату натрію
EFA	Європейська федерація алергії і асоціація пацієнтів із захворюваннями дихальних шляхів
ETFAD	Європейська цільова група з питань атопічного дерматиту
FTU	одиниця, що дорівнює кінчику вказівного пальця
GAAPP	глобальна платформа для пацієнтів з алергією та астмою
HBD	людський β-дефензин
HTA	оцінка технологій охорони здоров'я
H1R	H1-гістаміновий рецептор
ICAM-1	молекула міжклітинної адгезії
IGA	глобальна оцінка дослідника, шкала
IgE	імуноглобулін E
IgG	імуноглобулін G
JAK	JANUS-кіназа
LEAP	дослідження з вивчення раннього введення в раціон харчування дитини арахісу
MCV	вірус контагіозного молюска
MMF	міфенолат мофетил
MTX	метотрексат
PO-SCORAD	пацієнт-орієнтована шкала SCORAD (шкала атопічного дерматиту)
SASSAD	Six Area Six Sign Atopic Dermatitis Severity Score (шкала оцінки тяжкості атопічного дерматиту по шести площах і шести ознаками)
SCORAD	шкала атопічного дерматиту
Th1	Т-хелпери 1 типу
Th1	Т-хелпери 2 типу
Th17	Т-хелпери 17 типу
TSLP	тимічний стромальний лімфопоетин
QoL	опитувальник якості життя
VZV	вірус вітряної віспи – оперізуючого герпесу
АГ	антигістамінні препарати
АД	атопічна дерматит
АЕ	атопічний екзема
ACIT	алерген-специфічна імунотерапія
АФК	активні форми кисню

БКК	базальноклітинна карцинома
ВЕ	вакцинна екзема (eczema vaccinatum)
ВПО	вечірня первоцвітна олія
вУФВ	вузькосмугова УФВ терапія
ДАМ	допоміжна та альтернативна медицина
ДГК	докосагексаєнова кислота
ДПК	домашній пиловий кліщ
ГЕ	герпетична екзема
ЄС	Європейський союз
ІА	імуноадсорбція
ІЛ	інтерлейкін
ІНФ-α	α-інтерферон
ІНФ-γ	γ-інтерферон
КФТ	Китайська фітотерапія
ЛОС	летючі органічні сполуки
ЛТС4	лейкотрієн С4
ЛТD4	лейкотрієн D4
ЛТЕ4	лейкотрієн Е4
МБ	масло бораго
ПІТ	підшкірна імунотерапія
ПКК	плоскоклітинна карцинома
ПСПК	подвійне сліпе плацебо-контрольоване
ПСПК-ХПП	подвійна сліпа плацебо-контрольована харчова провокаційна проба
ПТ	патч-тест
ПУВА-терапія	метод лікування, який включає використання фотоактивної речовини (псорален – клас фурокумаринів) спільно з опроміненням шкіри довгохвильовим ультрафіолетовим випромінюванням.
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
СЛІТ	сублінгвальна імунотерапія
тГКС	топічні глюкокортикостероїди
тІК	топічні інгібітори кальциневрину
ТПМТ	тіопуринметилтрансфераза
ТТГ	тиреотропний гормон
УФ	ультрафіолет
ФДЕ4	фосфодіестераза 4 типу
ХА	харчова алергія
ХПП	харчова провокаційна проба
шАП	шкірно-алергічна проба
шУФВ	широкосмугова УФВ терапія

Резюме

Представлені клінічні рекомендації – це спільний міждисциплінарний Європейський проект, до розробки якого були залучені як лікарі відповідних спеціальностей, так і представники пацієнтських організацій. Це рекомендації, що засновані на рішенні консенсусу, доступній доказовій базі інших рекомендацій, результатах проведених систематичних оглядів літератури та опублікованих досліджень.

У першій частині висвітлені питання методів дослідження, перспективи з точки зору пацієнтів, загальних заходів та стратегії уникнення контакту з алергеном, базисної терапії з використанням емолієнтів та очищення шкіри, корекції дієти, місцевої протизапальної терапії, фототерапії та протисвербіжної терапії. Друга частина рекомендацій включає розділи антибактеріальної терапії, системного лікування, алерген-специфічної імунотерапії (ACIT), нетрадиційної медицини, психосоматичного консультування та навчальних заходів.

Тактика ведення пацієнтів з АЕ повинна враховувати індивідуальну клінічну мінливість захворювання, в той час як високостандартизовані підходи до терапії не рекомендовані. Окрім уникнення контакту зі специфічними та неспецифічними провокуючими чинниками, базисна терапія захворювання має бути спрямована на лікування порушеної бар'єрної функції шкіри шляхом призначення місцевих засобів, що володіють зволожуючою та пом’якшувальною дією. Місцеве протизапальне лікування (глюкокортикостероїдні препарати та інгібітори кальциневрину) призначається при рецидивах та в якості довготривалої проактивної терапії. Топічні глюкортикостероїди залишаються основою терапії, в той час як у випадку ураження чутливих ділянок шкіри та при необхідності тривалого застосування перевагу віддають такролімусу і пімекролімусу. Топічні інгібітори фосфодіестерази, при їх наявності, можуть слугувати альтернативним лікуванням. Ад'ювантна терапія включає ультрафіолетове опромінення, переважно з використанням УФВ довжиною 311 нм або УФА1. Усунення свербежу досягається зазвичай призначенням більшості рекомендованих методів лікування, але у деяких пацієнтів може виникнути потреба в додатковому призначенні протисвербіжних препаратів. Антибактеріальна терапія, системне протизапальне лікування, імунотерапія, нетрадиційна медицина та навчальні заходи будуть розглянуті в частині II цих рекомендацій.

Ключові слова: атопічна екзема, атопічний дерматит, свербіж, імуномодулююча терапія, емолієнти.

Зміст

Частина I

Вступ

Методи розробки рекомендацій

Перспективи з точки зору пацієнта

Загальні заходи та стратегії уникнення контакту з алергеном

Базисна терапія з використанням емолієнтів та купання

Корекція дієти

Топічна протизапальна терапія

Фототерапія

Протисвербіжна терапія

Частина II

Антибактеріальна терапія

Системне протизапальне лікування

Інше системне лікування

Алерген-специфічна імунотерапія

Нетрадиційна медицина

Психосоматичне консультування

Навчальні заходи

Висновок та майбутні можливості

Атопічна екзема (АЕ, атопічний дерматит, екзема, «нейродерміт» у німецькомовних країнах, ендогенна екзема) – це запальне захворювання шкіри, що супроводжується свербежем, має хронічний або хронічно рецидивуючий перебіг, часто зустрічається в сім'ях з іншими атопічними захворюваннями (бронхіальна астма та/або алергічний ринокон'юнктивіт). АЕ є одним з найбільш поширених неінфекційних шкірних захворювань, яке уражує до 20% дітей та 2-8% дорослих у більшості країн світу. АЕ переважно маніфестує в дитячому віці, у той час як тяжкі випадки можуть зберігатися у дорослому віці. Близько третини випадків захворювання у дорослих починається вже у дорослому віці. АЕ часто є першим кроком у розвитку інших атопічних захворювань, таких як алергічний ринокон'юнктивіт, бронхіальна астма або харчова алергія (ХА).

Не дивлячись на те, що впродовж років була запропонована низка діагностичних критеріїв, класичні критерії Hanifin і Rajka, як і раніше, є найбільш широко використовуваними критеріями в усьому світі [1]. Патогномонічних лабораторних біомаркерів для діагностики АЕ не існує. Найбільш типові характерні ознаки – підвищення рівнів сумарних чи алерген-специфічних IgE у сироватці крові або виявлення IgE-

опосередкованої сенсибілізації при шкірних тестах – виявляються не в усіх осіб, які страждають на АЕ; термін «внутрішньої» (не-IgE-асоційованої) АЕ був введений, щоб відокремити останню від «зовнішніх» (IgE-асоційованих) форм АЕ [2]. Розбіжності щодо термінології зберігаються і до сьогодні, що має практичні наслідки щодо стратегій уникнення в тактиці ведення пацієнтів з АЕ.

Окрім вираженого генетичного впливу (80% конкордатності у монозиготних близнюків, 20% - у гетерозиготних близнюків), є й інші характерні патофізіологічні риси захворювання. До них відносять імунні відхилення на стадії ініціювання в бік Т-хелперів 2 типу (Th2) з наступним збільшенням продукування IgE; збільшення продукування медіаторів різними запальними клітинами, недостатня функція шкірного бар'єру («суха шкіра») через аномальний метаболізм ліпідів та утворення епідермального структурного білку філагріну та інгібіторів протеаз; аномальна мікробна колонізація патогенними мікроорганізмами, такими як Staphylococcus aureus або Malassezia sp. (у порівнянні з Staphylococcus epidermidis у здорових осіб) і згодом підвищена чутливість до інфекцій шкіри; та вочевидь виражений психосоматичний вплив.

Після встановлення діагнозу АЕ, загальний тягар захворювання повинен визначатися шляхом оцінки об'єктивних та суб'єктивних симптомів. Оскільки шкалам, що засновані виключно на об’єктивних ознаках, бракує суб'єктивної складової у вигляді оцінки вираженості свербежу та порушення сну, для оцінки загальної тяжкості захворювання слід застосовувати комбіновані шкали [3]. Класичною комплексною шкалою є «Шкала атопічного дерматиту» (SCORAD), розроблена Європейською цільовою групою атопічного дерматиту (ETFAD) [4]. Перебіг АЕ з балом відповідно до SCORAD вище 50, вважається тяжким, тоді як значення SCORAD нижче 25 відповідає легкому перебігу АЕ [3, 5]. Пацієнт-орієнтована SCORAD (PO-SCORAD) є інструментом для оцінки ступеня тяжкості АЕ незалежно від лікаря; результати корелюють зі SCORAD [6]. На відміну від вище зазначених шкал індекс тяжкості та площі екземи (EASI) оцінює лише видимі ураження, не враховуючи суб'єктивні симптоми. Пацієнт-орієнтована оцінка екземи (POEM) – це шкала оцінювання суб'єктивних симптомів в клінічних дослідженнях без оцінки об'єктивних ознак. Часто використовується глобальна оцінка дослідника (IGA), але вона є більш узагальненою оцінкою стану. На відміну від SCORAD, POEM та EASI, дана шкала базується виключно на єдиній глобальній оцінці дослідника. Завдяки групі HOME, що створена за ініціативою методологів, представників галузі та лікарів, зацікавлених в оцінюванні наслідків АЕ, проведена значна робота в

рекомендації інструментів для оцінювання попередньо окреслених особливостей АЕ, таких як об'єктивні та суб'єктивні симптоми, якість життя та довгостроковий контроль [7].

Більшість випадків АЕ можна вважати легкими, менше 10% пацієнтів страждають на тяжкі екзематозні ураження шкіри. Представлений відсоток тяжкого перебігу є вищим у дорослій популяції [8]. Клінічні рекомендації висвітлюють більшість важливих та актуальних стратегій тактики ведення АЕ.

Методи

Робоча група з розробки клінічних рекомендацій прийняла рішення, що дані рекомендації повинні цілком зосередитись на висвітленні питань схем лікування АЕ та не включати довгі розділи, присвячені клінічним проявам захворювання, його діагностиці або основним ланкам патофізіології. Це S2k рекомендації, що засновані на консенсусі, але вони додатково включають доказову базу, отриману з літературних джерел. Консенсус був досягнутий серед призначених членів Європейської міждисциплінарної експертної групи.

Засади рекомендацій

Представлені рекомендації є оновленою версією рекомендацій з атопічного дерматиту 2012 року [8, 9]. Попередня, перша версія рекомендацій, була заснована на національних рекомендаціях Німеччини [10], доповіді HTA [11] та програмному документі ETFAD [12], що були порівняні та проаналізовані. Колишній комітет вирішив, що всі ці документи відповідають достатній кількості критеріїв для використання в якості основи першої версії Європейських рекомендацій щодо лікування атопічної екземи [8, 9].

База даних та огляд літератури

При підготовці представлених консенсусних рекомендацій ми не проводили систематичний огляд літератури. Під час першої наради, що відбулася у Копенгагені у 2015 році, були визначені підгрупи з двох авторів зі складу експертної групи, які відповідали за проект окремих розділів керівництва з огляду на їх клінічну та наукову експертизу (табл. R1). Розбіжності, що виникали між двома авторами, спрямовувалися до керівного комітету. Підгрупи відповідали за пошук найкращих доступних доказів, їх узагальнення та критичну оцінку для внесення в проект майбутніх рекомендацій. Специфічних критеріїв щодо включення або виключення доказів (таких як обмеження певним дизайном дослідження) визначено не було, а авторам пропонували включати «найкращі наявні докази».

Дані були включені лише в тому випадку, якщо посилання на них (не матеріали тез або усної доповіді на конференції) були опубліковані у повному обсязі у рецензованому журналі до березня 2017 р.

Класифікація представлених досліджень відповідно до їх типу

Щоб дати читачеві загальне уявлення про якість доказів, наведених у рекомендаціях, була проведена їх градація за допомогою системи, що використовувалась у версії керівництва 2012 року (табл. 1) [8, 9]. Проте інтерпретувати ці дані слід з обережністю, оскільки огляд літератури більше мав спрямований характер, а не системний.

Рівні рекомендацій (табл. 2) представлені лише для тих схем лікування, які були доступні в Європі на момент вересня 2017 року, хоча в інструкції деяких препаратів відсутні чіткі показання до використання при АЕ. Препарати, які не доступні в Європі на момент вересня 2017 року, можуть зазначатися в рукописі, але для них не буде надано жодної офіційної терапевтичної рекомендації. Докази високого рівня, які можуть суттєво змінити поточну парадигму лікування, опубліковані після зазначеного вище терміну, могли бути включені до рекомендацій після голосування під час остаточного засідання наглядового комітету в Женеві в 2017 році.

Група експертів намагалася використовувати при формулюванні рекомендацій стандартизовану мову, але перевагу віддавала консенсусному голосуванню на користь нестандартизованої мови у випадках, коли високомінлива клінічна картина АЕ вказувала на те, що нестандартизоване формулювання буде більш корисним в клінічних реаліях з точки зору пацієнта або лікаря (див. таблицю 3 щодо стандартизованих формулювань рекомендацій).

Процес розробки консенсусного рішення

Комітет визначив перелік усіх рекомендаційних тверджень, а також деяких особливо важливих сфер, як ті, що потребують консенсусу. Консенсусні конференції проходили у Копенгагені у жовтні 2015 р., у Відні у вересні 2016 р. та в Женеві у вересні 2017 р. Йоганнес Рінг виступав модератором усіх особистих зустрічей.

Усі розділи, що містили рекомендації, обговорювалися групою і досягнення консенсусу визнавали при наявності ухвалення пропозиції щонайменше 75% членів групи. Усі ухвалені рекомендації розміщено у сірих блоках.

Зовнішня рецензія

Відповідно до стандартної процедури роботи EDF всі члени EDF були запрошені переглянути клінічні рекомендації попередньо до останнього внутрішнього рецензування. Зауваження товариств, що брали участь у рецензуванні, були передані авторам розділу та розглянуті під час останнього внутрішнього рецензування.

Оновлення рекомендацій

Представлені рекомендації потребують оновлення приблизно кожні три роки, однак прогрес медичної науки може потребувати більш раннього оновлення.

Цільова група

Дані рекомендації підготовлені для лікарів, а саме дерматологів, педіатрів, алергологів, лікарів загальної практики та всіх фахівців, які надають допомогу пацієнтам, що страждають на АЕ. Пацієнти та їх родичі повинні також мати можливість отримувати достовірну інформацію та поради щодо доказових терапевтичних підходів.

Тактика ведення АЕ з точки зору пацієнта

Враховуючи різноманітність тактик ведення пацієнтів з АЕ та індивідуальні реакції, пацієнти та особи, що здійснюють догляд за ними, потребують чітких та зрозумілих інструкцій відповідно до індивідуальних потреб в терапії, а також комфортних умов для прийняття на себе відповідальності стосовно подальшого лікування хронічного стану. Пацієнтів та осіб, що здійснюють догляд за ними, необхідно навчити розуміти і застосовувати існуючі варіанти лікування та оптимальну схему терапії відразу після діагностики АЕ. Медичні працівники повинні отримувати грошову компенсацію за проведені тренінги, оскільки навчання пацієнтів та осіб, що здійснюють догляд за ними, є обов'язковою передумовою узгоджених дій пацієнта і лікуючого лікаря. З точки зору пацієнта, необхідним є безкоштовний доступ до медичних послуг та медикаментів. Має бути забезпечений багатопрофільний підхід, що включає консультації психолога, що є необхідним для подолання больового синдрому, синдрому свербежу та асоційованої стигматизації з точки зору їх впливу на якість життя. Реабілітація відіграє ключову роль.

Пацієнти та особи, що здійснюють догляд за ними, мають вміти розпізнати індивідуальні симптоми захворювання, усвідомлювати необхідність достатнього об’єму базисної терапії (місцеве лікування, уникнення специфічних та неспецифічних тригерних

факторів) та розуміти необхідність в певних випадках призначення протизапального лікування, що може включати призначення топічних глюкокортикостероїдів (тГКС) та топічних інгібіторів кальциневрину (тІК). Це забезпечить швидке та ефективне короткотривале лікування рецидивів АЕ та подальший довгостроковий контроль за допомогою проактивної терапії. Звернення пацієнтів та осіб, що здійснюють догляд за ними, до неофіційної (нетрадиційної) медицини та відсутність комплаенсу часто призводять до погіршення перебігу захворювання, а отже – слід уникати.

Випадки тяжкого перебігу АЕ повинні відкрито та детально обговорюватися між лікуючим лікарем або міждисциплінарною командою та пацієнтом або особою, що здійснюють догляд за ним, оскільки більшість пацієнтів не можуть ознайомитись з усіма варіантами лікування, навіть якщо мають повний доступ до чітких рекомендацій. Пацієнти та особи, що здійснюють догляд за ними, повинні активно приймати участь у виборі терапевтичної тактики на всіх етапах задля досягнення терапевтичного успіху.

Пацієнти з недостатньо контрольованим перебігом АЕ мають бути проінформовані про нові схеми лікування та можливі побічні ефекти. Клінічні рекомендації для пацієнтів та осіб, що здійснюють догляд за ними, мають бути доступні для ознайомлення.

Загальні заходи та стратегії уникнення контакту з алергеном

Ідентифікація індивідуальних тригерних факторів має вирішальне значення в лікуванні пацієнтів з АЕ, а уникнення контакту з ними дозволяє досягти більш тривалого періоду ремісії чи повного звільнення від симптомів захворювання. Слід диференціювати генетичну схильність до гіперчутливості, синдром сухої шкіри з бар'єрною дисфункцією, що значною мірою відповідає вульгарному іхтіозу, які не можливо «вилікувати», від запальних уражень шкіри, які дуже добре піддаються лікуванню.

Рекомендації щодо уникнення контакту з алергеном включають первинні, вторинні та третинні профілактичні заходи. Серед провокаційних чинників слід відрізняти специфічні та неспецифічні провокуючі фактори.

Неспецифічні тригерні фактори

Численні фактори та речовини навколишнього середовища можуть спричиняти подразнення чутливої шкіри у пацієнтів з АЕ і викликати рецидив екземи. Це можуть бути фізичні та механічні подразники (наприклад, шерсть), хімічні речовини (кислоти, відбілювачі, розчинники, вода) або біологічні (алергени, мікроорганізми) речовини.

Інформація про неспецифічні тригерні фактори та їх роль у рецидивах АЕ є найважливішою передумовою довгострокового ведення пацієнтів з АЕ. З пацієнтом необхідно обговорити особливості догляду за шкірою, дотримання правил гігієни, обробки шкіри та зміни пов’язок (див. «Навчальні програми, школа екземи»).

Необхідно зазначити негативні наслідки впливу забруднювачів повітря на розвиток та перебіг АЕ: тютюновий дим або летючі органічні сполуки (ЛОС) у приміщенні та вихлопні гази у повітрі навколишнього середовища. Згідно даних епідеміологічних досліджень вплив хімічних речовин приміщень, таких як формальдегід, підвищує порушення бар'єрної функції шкіри [13]; суміш ЛОС викликає збільшення інтенсивності реакцій при проведенні шАП на аероалергени у пацієнтів з АЕ [14].

Встановлено, що вплив вихлопних газів пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку АЕ у дітей дошкільного віку [15, 16]. Більше того, частинки дизельних вихлопних газів можуть сприяти аллокнезису та подряпинам шкіри, а отже, погіршувати перебіг АЕ [17].

Вплив тютюнового диму, що був виміряний за допомогою співвідношення котиніну/креатиніну в сечі, пов'язаний з суттєвим підвищенням ризиком розвитку АЕ, особливо у дітей батьків з анамнезом атопічних захворювань [18]. Поширеність куріння виявилась вищою при тяжкому перебігу АЕ згідно результатів останнього кросс-секційного дослідження, яке проводилась серед населення Данії [19]. Систематичний огляд 86 досліджень підтвердив зв'язок куріння та АЕ у підлітків та дорослих на всіх континентах Землі [20]. Проте залишається незрозумілим чи виступає куріння тригерним фактором АЕ, чи тягар АЕ призводить до більш частої звички курити [20].

Стратегії уникнення контакту із тютюновим димом та іншими забруднювачами повітря у дітей молодшого віку були внесені до нещодавніх Рекомендацій S3 в розділ первинної профілактики атопічних захворювань у Німеччині [21].

Специфічне уникнення контакту з алергеном

Аероалергени

Аероалергени здатні викликати екзематозні ураження шкіри у сенсибілізованих пацієнтів з АЕ, що можна пояснити збільшенням проникності шкіри для інгаляційних алергенів у пацієнтів з дефектами шкірного бар'єру [22]. Позитивні результати патч-тестів пов'язані зі специфічними IgE та наявним анамнезом рецидивів АЕ до сезонних алергенів [23].

Багато алергенів, що спричинюють АЕ, походять від домашніх пилових кліщів (ДПК) виду Dermatophagoides pteronyssinus та Dermatophagoides farinae. Встановлено, що ферментативна активність основних алергенів кліщів знищує тісні зв’язки епітеліальних клітин слизової оболонки бронхів, що також може поглибити дисфункцію шкірного бар'єру у пацієнтів з АЕ [24].

Домашні пилові кліщі живуть у складній екосистемі, яка включає вологість повітря, його температуру та наявність органічного матеріалу. Вони супроводжують життя людини і найчастіше присутні в пилу матраців або підлоги спалень. Звичайні засоби для чистки допомагають лише трохи знизити концентрацію алергенів пилових кліщів, що знаходяться на поверхнях та у повітрі приміщень. Наматрацники та постільна білизна захищають людей від домашніх пилових кліщів, що живуть у матрацах. Окрім того є спеціальні піжами, що захищають від кліщів («комбінезон при екземі»). Результати деяких досліджень демонструють беззаперечну користь стратегії уникнення контакту із алергенами ДПК у поліпшенні перебігу АЕ [25, 26], в той час як нещодавно проведений мета-аналіз виступає проти тактики уникнення при встановленому діагнозі АЕ [27]. Реабілітаційні програми, що проводилась у середовищах, що не містять кліщів – наприклад, альпійський клімат – показали, що вони призводять до значного та тривалого поліпшення перебігу АЕ [28].

Пилок рослин у вуличному повітрі також може викликати загострення АЕ, як це було показано у дослідженні, що проводилось методом випадок-контроль серед дітей дошкільного віку [29]. Провокаційні проби у сенсибілізованих пацієнтів з пилком рослин в дослідницькій камері призводили до загострення АЕ в зимовий період у дослідженні доказів концепції [30]. Уникнення контакту з пилком важко досягти в повсякденних умовах більшості регіонів Європи, за винятком випадків, коли в приміщенні використовується кондиціонери зі спеціальними фільтрами. В умовах високогірного клімату концентрація пилку, як правило, нижча, ніж у пересічному жилому районі.

Епітелій тварин

Багато пацієнтів знають, що контакт з тваринами може призвести до погіршення шкірних симптомів. Раніше уникнення контакту з домашніми тваринами було центральним елементом рекомендацій щодо первинної профілактики атопії, але це положення було змінено. На сьогодні як фактор ризику більшість авторів розглядає контакт саме з епітелієм котів [31, 32]. Немає жодних доказів того, що собаки підвищують ризик розвитку АЕ у дітей; останні дослідження демонструють, що собаки можуть навіть захищати від розвитку АЕ, що,

можливо, обумовлено впливом непатогенних мікроорганізмів [33-35]. Після сенсибілізації пацієнта до алергенів домашніх тварин та появи клінічних симптомів захворювання, тактика уникнення контакту з причинними алергенами стає вкрай необхідною.

Слід зазначити, що вплив бактерій зростає, коли собака живе у домі, і це може мати захисний ефект шляхом забезпечення первинної профілактики та імунного регулювання. Однак, якщо АЕ вже розвинулась, при наявності уражень шкіри та тісному контакті собаки із пацієнтом існує ризик бактеріальної суперінфекції [36]. Staphylococcus aureus, який переважно колонізує ураження при АЕ, виробляє позаклітинну протеазу, що спричиняє порушення бар'єру шкіри і, таким чином, сприяє проникненню алергенів та розвитку специфічної сенсибілізації до них.

Дієтичні рекомендації

Див. розділ " Корекція дієти".

Вакцинація

Поширеним є хибне уявлення, що пацієнти з АЕ, особливо діти з діагнозом АЕ, повинні уникати рутинних щеплень. Немає жодних доказів того, що рекомендовані щеплення в дитячому віці впливають на розвиток АЕ або інших атопічних захворювань [37]. Всі діти з діагнозом АЕ повинні бути щеплені відповідно до місцевого або національного календарю щеплень. Вакцинацію не слід проводити під час рецидивів захворювання – у таких випадках рекомендується провести двотижневий курс терапії тГКС з наступним щепленням [37]. Пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію циклоспорином або подібними лікарськими засобами, повинні проконсультуватися з фахівцем перед тим, як провести вакцинацію живою вакциною [37]. Єдиним винятком з цього правила є внутрішньошкірна вакцинація від натуральної віспи ослабленою живою вакциною, яка протипоказана пацієнтам з АЕ через розвиток небезпечної для життя екземи вакцинатум [38]. Безпечні та ефективні альтернативні режими із сильно ослабленою вакциною MVA можуть допомогти уникнути ці проблеми пацієнтам з АЕ у майбутньому [39].

Одяг та текстиль – контактні алергени

Одяг без складок, уникнення подразнюючих тканин і волокон необхідні для запобігання первинного подразнення шкіри. Шовковий одяг із покриттям AEGIS є легким та зручним для носіння, але не покращує перебіг екземи, якщо порівнювати зі стандартом терапії [40]. Слід уникати занадто тісного одягу, що викликає більше травмування шкіри.

Зрозумілим є необхідність уникнення контактних алергенів, які є провокуючими для пацієнта. Це особливо важливо, якщо за результатами класичного патч-тестування діагностовано алергію IV типу до складових речовин емолієнтів. Емульгатори, ароматизатори та консерванти є основною причиною розвитку контактної алергії на косметичні засоби [41].

Професійні аспекти

Пацієнтам з АЕ необхідно надати спеціальні рекомендації під час індивідуальних програм консультування щодо вибору професії. Існує загальний консенсус відповідно до якого пацієнти з АЕ повинні уникати професій, що пов'язані з контактом із речовинами з вираженими сенсибілізуючими властивостями [42]. Професії, пов’язані з дією на шкіру подразнюючих речовин, не рекомендовані особам з анамнезом персистуючої або рецидивуючої екземи рук. Ризик контактної сенсибілізації незначно підвищується у пацієнтів з АЕ [43].

Узагальнення доказів

Існує кілька доказів того, що стратегії уникнення контакту з алергенами ДПК, особливо наматрацники, можуть зменшити вміст пилових кліщів та алергенів домашнього пилу в повітрі приміщень, а отже покращити перебіг АЕ. Останнє твердження є суперечливим, оскільки недавній мета-аналіз цього не підтвердив (2b).

Існують докази того, що уникнення контакту з алергенами ДПК та високогірний клімат можуть бути корисними для пацієнтів, що страждають на АЕ (2b, 3b).

Існує обґрунтування використання спеціального захисного одягу (спеціальні комбінезони), хоча бракує даних якісних досліджень (-).

Навесні та влітку контакт із пилком рослин може загострювати перебіг АЕ на відкритих ділянках шкіри (-).

Базисна терапія порушеної бар'єрної функції шкіри та терапія емолієнтами («догляд за шкірою»)

Терапія емолієнтами та догляд за шкірою

Суха шкіра – це один із найбільш характерних симптомів АЕ. На даний момент накопичена достатня кількість доказової бази стосовно генетичної обумовленості дефектів шкірного бар'єру, що сприяє збільшенню проникності шкіри для алергенів, зниженню порогу її подразливості з наступним розвитком запального процесу. Дефіцит філагрину – одна з найбільш вивчених аномалій, яка спричиняє зростання дефіциту малих за розміром молекул – продуктів катаболізму філагрину, які здатні зв'язувати та утримувати воду [44]. Крім того, дефіцит міжклітинних ламінарних ліпідів рогового шару епідермісу та порушене співвідношення між їх компонентами (холестерол, незамінні жирні кислоти, кераміди) призводять до утворення епідермальних мікротріщин та підвищення трансепідермальної втрати води. Порушення шкірного бар'єру призводить до запалення, а порушення балансу протеазної та антипротеазної активності є вирішальним проміжним кроком для його розвитку [45].

Очищення шкіри та прийом ванн

Шкіра повинна бути ретельно, але в той же час обережно та делікатно, очищена, щоб позбутися кірочок та механічно видалити мікробні клітини у разі бактеріальної суперінфекції. Очищувальні засоби з або без антисептика (тривалість дії антисептиків дуже обмежена, тому механічне очищення є більш важливим), що мають малокомпонентний або гіпоалергенний склад, можуть застосовуватися у вигляді різних галенових форм (синдети, водні розчини). У новонароджених перший етап очищення шкіри легше проводити на пеленальному столі, а не безпосередньо у ванні [3]. Подальше очищення, за яким слідує швидке ополіскування, здійснюють у ванні (при температурі 27-30°C). Короткотривалий прийом ванни (протягом 5 хвилин) та використання спеціальних масел для ванн (2 останні хвилини купання) спрямовані на уникнення зневоднення епідермісу. Топічні емолієнти зазвичай застосовують безпосередньо після ванни або душу одразу після обережного витирання шкіри, яка ще залишається дещо вологою (див. наступний розділ емолієнтна терапія).

Додавання в ванну антисептиків, таких як гіпохлорит натрію, можна розглядати у якості додаткового варіанту лікування АЕ, що обумовлено його інгібуючою активністю відносно бактеріальних клітин [46, 47]. Дослідження показали, що діти, які страждають на

АЕ, відмічали покращення перебігу захворювання після прийому ванн з 0,005% вмістом хлорного вапна [47, 48]. Згідно результатів нещодавно опублікованого дослідження ванни із гіпохлоритом натрію не виявили переваги над водними ванними щодо зменшення тяжкості перебігу АЕ, але дозволили зменшити використання топічних глюкокортикостероїдів та антибіотиків [49]. Також можуть бути використані соляні ванни, оскільки вони сприяють видаленню відмерлих кератиноцитів [50]. У випадку тяжкої імпетигнізації або іхтіозоподібного стану сольові ванни є необхідною процедурою. Нещодавні дослідження показали, що використання дитячих олій, що не містять ароматичних речовин, може слугувати замінником мила, особливо у популяціях, де спеціально розроблені емолієнти не доступні [51].

Масла для ванн є цінним доповненням до засобів догляду за шкірою, особливо у немовлят та дітей. Не слід застосовувати добавки для ванн, що містять потенційно алергенні білки (наприклад, арахісу чи вівса) у найбільш уразливій віковій групі дітей віком до 2 років [3] Необхідно підкреслити, що більшість масел для ванн, доступних у Європі, практично не містять цих білкових алергенів.

Емолієнти

Традиційно, емолієнти розглядаються як місцеве лікування речовинами транспортного типу, що не містять активних речовин. Вони надзвичайно корисні для хворих на АЕ, і, як правило, містять зволожуючий компонент (наприклад, сечовину або гліцерин, що сприяють гідратації рогового шару епідермісу) та захисний (зменшення випаровування, наприклад, вазелін). Нещодавно маркетинг немедикаментозних «емолієнтів», що містять активні інгредієнти, пом'якшив розмежування емолієнтів та топічних препаратів. В представлених рекомендаціях емолієнти визначені як «місцеві препарати з допоміжними речовинами, що не містять активних компонентів», а «емолієнти плюс» віднесено до «місцевих препаратів з допоміжними речовинами та додатковими активними немедикаментозними речовинами».

Пряме ізольоване нанесення емолієнтів на ділянку запаленої шкірі погано переноситься, і тому краще спочатку провести лікування рецидиву запального процесу на шкірі. Емолієнти є основними засобами підтримуючої терапії. Зволожуючі препарати на

гідрофільній основі, наприклад 5% сечовина, здатні підтримувати оптимальну зволоженість шкіри при нанесенні щонайменше двічі на день [52]. Відповідно до гостроти уражень шкіри корисними можуть бути ліпофільні засоби. Рекомендується також використовувати бар'єрні мазі, масла для ванни, гелі для душу, емульсії або міцелярні розчини, що підвищують бар'єрний ефект. Вартість високоякісних (гіпоалергенних) емолієнтів часто обмежує їх використання, оскільки вони купуються без рецепту (за виключенням, наприклад, Фінляндії та Швейцарії, де є практика призначення цих препаратів за рецептами та реімбурсація їх вартості), а необхідна їх кількість зазвичай висока (до 100 г на тиждень у маленьких дітей та до 500 г у дорослих). Використання продуктів чистих масел, таких як кокосове, замість емульсій, призводить до висихання шкіри, збільшує трансепідермальну втрату води і тому не рекомендоване.

Кількість емолієнту, що наноситься відповідає правилу FTU: одиниця, що дорівнює кінчику пальця (FTU) – кількість мазі, що отримана із тюбику з насадкою діаметром 5 мм, розмірами від дистальної складки шкіри вказівного пальця до його кінчика (~ 0,5 г); це адекватна кількість мазі для нанесення на ділянку двох долоней дорослої людини, що приблизно становить 2% площі поверхні тіла [53].

Поглиблення знань про молекулярні та біологічні особливості шкіри при АЕ має забезпечити доступність місцевих агентів, що покращують бар’єрні функції. Все більше доказів вказують на користь використання емолієнтів [54].

Інгредієнти та можливі ризики застосування емолієнтів

Сечовина може спричинити подразнення та порушення функції нирок у новонароджених, тому слід уникати її застосування в цій віковій групі. Відповідно дітям молодшого віку повинні призначатися менші концентрації, ніж дорослим [3]. Гліцерин вважається препаратом, що краще переноситься (менш виражений ефект печіння) порівняно з сечовиною та гіпохлоритом натрію [55]. Зазвичай рекомендується використовувати емолієнти одразу після прийому ванн та очищення шкіри сухими серветками. Згідно результатів невеликого дослідження емолієнти, які застосовуються окремо без ванн, можуть мати більш тривалу дію, виміряну за ємністю [56].

Пропіленгліколь легко спричинює подразнення у дітей віком до двох років, у зв’язку з чим засоби, що його містять, не слід застосовувати у цій категорії пацієнтів. Існують дані, що профілактичне застосування емолієнтів у великій кількості, що містять інтактні білки, наприклад арахісу [57] або вівса [58], можуть збільшити ризик розвитку сенсибілізації шкіри

та алергії. Необхідно застосовувати лише ті емолієнти, що не містять білкових алергенів та гаптенів, які, як відомо, часто спричинюють контактну алергію (наприклад, ланолін/вовняний віск або метилізотіазолінон), особливо у найбільш уразливій віковій групі до двох років.

Емолієнти, що містять бітуміносульфонат таніну та амонію (іхтаммол), можуть бути корисним доповненням основної схеми лікування, особливо при середньотяжкому перебігу захворювання або якщо лікування тГКС неможливе з причин, пов'язаних з пацієнтом, наприклад, кортикофобія (стероїдна фобія) [59].

Ізольоване застосування емолієнтів без достатньої місцевої протизапальної терапії має значний ризик розвитку дисемінованого бактеріального та вірусного інфікування, який і так є підвищеним у пацієнтів з АЕ [60].

Емолієнти «плюс»

В останні роки на ринку з'явились декілька немедикаментозних засобів для місцевого лікування АЕ, які містять активні інгредієнти, але не відповідають визначенню або не потребують реєстрації в якості топічних медикаментозних засобів. Ці препарати можуть, наприклад, містити сапоніни, флавоноїди та рибофлавіни з екстрактів вівса, що не містить білок, або бактеріальні лізати з Aquaphilus dolomiae або Vitreoscilla filiformis [61]. Ці лізати покращують загоєння шкірних уражень при АЕ та впливають на мікробіом шкіри хворих [62, 63]. Результати клінічних та in vitro досліджень різних лабораторій дали деяку довідкову інформацію про молекулярні мішені та можливий спосіб дії цих активних речовин – емолієнтів «плюс» [64-66].

Доказова база ефективності емолієнтів

Деякі зволожуючі засоби можуть поліпшувати бар'єрну функцію шкіри при АЕ та зменшувати чутливість шкіри до подразників. Було чітко продемонстровано, що довгострокова терапія емолієнтами покращує перебіг АЕ-асоційованого ксерозу шкіри [67]. Ізольоване призначення емолієнтів протягом тижня може покращити перебіг захворювання при легких та середньотяжких формах АЕ [68]. Згідно результатів порівняльного дослідження безрецептурні зволожуючі засоби за ефективністю не поступаються більш дорогим бар'єрним кремам при лікуванні пацієнтів дитячого віку з легкими та середньотяжкими формами АЕ [69]. Ще в одному дослідженні, до якого були залучені дорослі пацієнти, продемонструвало ефективність емолієнтів на основі кокосового масла щодо носійства Staphylococcus aureus [70]. Окрім того, щоденне застосування емолієнтів,

починаючи від народження, може істотно знизити частоту розвитку АЕ у популяції високого ризику [71, 72]. Оскільки основним істотним обмеженням цих двох багатообіцяючих досліджень є їх відносно коротка тривалість (6 місяців), на даний час проводяться більш тривалі дослідження.

Режими сумісного застосування емолієнтів та топічних ГКС

1. Короткотривалий (3-6 тижнів)

Декілька досліджень у дітей [54, 73] та одне змішане у дорослo-дитячій популяції [74] продемонстрували різні за рівнем, але послідовні докази на користь ефективності короткочасного режиму призначення емолієнтів та тГКС при легкому та середньотяжкому перебігу АЕ.

2. Довготривала підтримуюча терапія

Стабільний безрецидивний перебіг захворювання можна досягти шляхом призначення емолієнтів двічі на тиждень або навіть частіше у пацієнтів, в яких отримана ремісія АЕ після курсу місцевих глюкокортикостероїдів. В ході декількох досліджень з подібним дизайном, що проводились серед дорослих та дітей, отримано аналогічні результати ефективності інтермітуючої терапії емолієнтами та тГКС відносно часу виникнення наступного рецидиву [75, 76].

Корекція дієти

Харчові алергени, пре- та пробіотики

Харчова алергія виявляється приблизно в третини дітей із середньотяжким перебігом АЕ [77]. Серед харчових алергенів у дітей молодшого віку тригерним фактором рецидивів АЕ найчастіше виступають коров'яче молоко, курячі яйця, арахіс, соя, горіхи та риба. При цьому зв'язок з тим чи іншим продуктом, як правило, залежить від віку дитини, коли в раціон вводиться той чи інший продукт [78]. У дітей старшого віку, підлітків та дорослих не слід забувати про харчову алергію, пов'язану з пилком рослин (перехресні реакції) [79, 80].

Типи алергічної відповіді на харчові алергени

Описано три різні варіанти клінічної реакції у пацієнтів з АЕ в залежності від типу симптомів та часу їх початку [78, 81].

Реакції негайного типу, неекзематозні, як правило, є IgE-опосередкованими та розвиваються протягом декількох годин після контакту з алергеном у вигляді шкірних проявів таких, як кропив'янка та ангіоневротичний набряк, почервоніння шкіри та свербіж або інших реакцій негайного типу з проявами з боку шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів або серцево-судинної системи у вигляді анафілаксії. Шкірні прояви спостерігаються у 74% пацієнтів. Окрім того, у дітей може виникати транзиторний короподібний висип через 6-10 годин після первинної реакції негайного типу, який зникає протягом кількох годин і розцінюється як IgE-опосередкована відповідь «пізньої фази» [81, 82].

Ізольовані екзематозні реакції сповільненого типу зазвичай розвиваються через 6-48 годин після потрапляння алергену у вигляді вогнищ екземи з локалізацією в місцях, схильних до ураження при загостреннях АЕ, що свідчить про їх неанафілактичний характер.

Поєднання двох вищезазначених варіантів перебігу у вигляді реакції негайного типу з наступною екзематозною реакцією сповільненого типу описане приблизно у 40% дітей [83].

Встановлення факту наявності сенсибілізації до певної їжі можливе на підставі ретельно зібраного анамнезу захворювання у поєднанні з тестами in vivo (шкірні алергічні проби) та in vitro (визначення специфічного IgE у сироватці крові). Окрім того, патч-тести виявилися корисними для вивчення особливостей перебігу шкірних реакцій сповільненого типу, пов'язаних із харчовими продуктами. Тестування in vitro є неоціненним в тих випадках, коли провести шкірні алергічні проби з різних причин неможливо (наприклад, дермографізм або гіпореактивність шкіри, обумовлена лікарськими засобами або УФО, екзема на місці проведення проби, відсутність комплаенсу у дитинстві тощо). Крім того, визначення in vitro

рівня специфічного IgE до харчових алергенів дає кращі кількісні дані для оцінки рівня сенсибілізації, що допомагає оцінити ймовірність ризику розвитку клінічної реакції (хоча чітко визначених критеріїв немає) та дає можливість протестувати окремі рекомбінантні алергени, які можуть забезпечити вищу діагностичну специфічність, ніж тестування з харчовими екстрактами для деяких продуктів харчування (наприклад, омега-5-гліадин при алергії на пшеницю, Gly m 4 при алергії, асоційованій з пилком сої).

Шкірні патч-тести (аплікаційні шкірні алергічні проби) виконуються за допомогою спеціального розчину власного приготування, що містить харчовий алерген, використовуючи розведення 1/10, який наноситься на неуражену ділянку шкіри на 24-48 годин [84]. Розчини для проведення патч-тестів не стандартизовані для рутинного застосування. На теперішній час відмічено покращення точності їх результатів при діагностиці алергії на коров'яче молоко, курячі яйця, злаки та арахіс у пацієнтів з АЕ [85-88]. Незважаючи на те, що реакції негайного типу асоційовані з позитивним результатом шкірних скарифікаційних проб, а на сьогодні прик-тестів, реакції сповільненого типу асоційовані з патч-тестами. Проте, «золотим стандартом» діагностики ХА залишається подвійна сліпа плацебо-контрольована харчова провокаційна проба (ПСПК-ХПП) [89].

Оральні провокаційні проби повинні завжди проводитися під медичним наглядом з доступом до засобів надання невідкладної допомоги, особливо після довготривалої елімінації причинного харчового алергену. Провокаційні проби слід проводити відповідно до стандартизованих протоколів, враховуючи такі змінні параметри, як харчова основа, доза та часовий інтервал [90]. У випадку АЕ головним недоліком ПСПК-ХПП є те, що вона не дає можливості виключити плацебо-асоційовані реакції або випадковий вплив інших тригерних факторів АЕ протягом тривалого періоду виконання проби. Тому при АЕ обов'язковою є оцінка спеціально навченим персоналом реакцій сповільненого типу через 24 або 48 годин [83]. Провокаційні проби, що включають повторний вплив харчового продукту, не дають змогу оцінити несприятливі реакції сповільненого типу [83].

На жаль, корекція дієти при АЕ вивчалась лише в кількох контрольованих дослідженнях. При систематичному огляді літератури [11] було виявлено вісім рандомізованих, контрольованих досліджень (РКД), що оцінювали вплив елімінаційної дієти на перебіг вже існуючої АЕ: а) забезпечити дотримання елімінаційної дієти важко навіть в умовах мотивуючої атмосфери клінічного дослідження; б) частота виключення хворих із досліджень АЕ особливо висока у дослідженні елімінаційних дієт; в) при вивченні груп пацієнтів, що не були спеціально відібрані, не отримано переконливих доказів на користь

ефективності елімінаційної дієти, що не містить молока та яєць; г) немає жодних доказів переваги застосування базисної дієти або дієти з невеликим переліком обмежених харчових продуктів у групах пацієнтів, що не були спеціально відібрані.

Згідно Кокранівського систематичного огляду, що включав результати дев'яти рандомізованих контрольованих досліджень, виключення яєць з раціону у пацієнтів з позитивним результатом специфічного IgE до курячого яйця, є ефективним [91]. Американська академія дерматології рекомендувала обмежити вживання яєць у підгрупі пацієнтів з АЕ, які виявили клінічні ознаки алергії до курячих яєць [92], але цей підхід слід доповнювати обмеженням вживання інших харчових алергенів при наявності харчової алергії у окремих пацієнтів.

Не дивлячись на значний прогрес, не існує простих стратегій запобігання розвитку АЕ та харчової алергії у немовлят. Нещодавно опубліковані результати рандомізованих досліджень (дослідження з вивчення раннього введення в раціон харчування дитини арахісу (LEAP) [93] та дослідження переносимості високоалергенних продуктів при їх введенні в раціон харчування з тримісячного віку (EAT) [94]), надали певну підтримку на користь раннього введення в раціон певних продуктів задля попередження розвитку сенсибілізації та алергії на більш пізніх етапах життя. Введення в раціон харчування протягом першого року життя, а саме під час «вікна можливості» від 4 до 6-ти місячного віку, можуть забезпечити захист дитини, сприяючи розвитку толерантності до певних харчових алергенів [95]. Епідеміологічні дослідження виявили суттєвий зв'язок між різноманітністю харчових продуктів, введених в раціон протягом першого року життя, та профілактикою розвитку АЕ [96].

Пре- та пробіотики

Було вивчено вплив пробіотиків, що містять культури лактобактерій, при АЕ та відмічено, що вони сприяють покращенню перебігу захворювання [97]. В інших дослідженнях значного ефекту виявлено не було [98, 99]. У дослідженні, що включало 800 новонароджених, досліджено вплив пребіотичної суміші та встановлено, що вона сприяє запобіганню розвитку АЕ [100].

Непатогенні бактеріальні штами, такі як Vitreoscilla filiformis або Aquaphilus dolomiae, використовуються як джерело бактеріальних лізатів при місцевій терапії АЕ (див. розділ: Місцеве лікування).

Узагальнення доказів

Харчова сенсибілізація зустрічається приблизно у 50% дітей з тяжкою АЕ. Її значення можна оцінити шляхом проведення пероральних провокаційних проб, які найкраще виконати у вигляді подвійної сліпої плацебо-контрольованої харчової проби (1a).

Харчова алергія відіграє важливу роль у загостренні захворювання у 30% дітей з АЕ, найчастіше на основні продукти харчування, такі як куряче яйце або коров'яче молоко. Харчова алергія, пов'язана з пилком, може виникати у будь-якому віці (2a).

Дієти, спрямовані на усунення харчових продуктів, значно погіршують якість життя та є нелегкими для виконання (2a).

Існують докази, що ліквідація основних продуктів харчування у дітей з харчовою алергією може покращити перебіг АЕ (1a).

Стійкість харчової алергії можна оцінити шляхом пероральних провокаційних проб через 1 або 2 роки (3a).

Не існує довготривалих досліджень щодо впливу елімінаційних дієт на перебіг АЕ (-).

Існують суперечливі дані щодо профілактики або поліпшення АЕ під час прийому пробіотиків, таких як препарати лактобактерій (1b).

Рекомендації

Пацієнтам з середньотяжкою та тяжкою АЕ необхідно рекомендувати терапевтичну дієту, що виключає ті продукти, які спричинюють клінічно важливі негайні чи віддалені реакції після контрольованих пероральних провокаційних проб (2b, B).

Первинна профілактика АЕ, асоційованої з харчовою алергією, рекомендується у вигляді виключно грудного вигодовування до 4 місяців (2-3, C).

Якщо грудне молоко відсутнє, дітям з низьким ступенем ризику (загальна популяція), рекомендується використовувати звичайну суміш на основі коров'ячого молока (2-3, C).

Якщо грудне молоко відсутнє, дітям з високим ступенем ризику (наявність діагностованих лікарем симптомів алергії у одного з родичів першого порядку) рекомендується документально обґрунтована гіпоалергенна суміш (1, B).

Введення додаткових продуктів рекомендується від 4 до 6 місяців у дітей з низьким і високим рівнем ризику, незалежно від спадковості відносно алергії (1-2, б).

Необхідно забезпечити певну різноманітність продуктів, вибраних протягом введення від 4 до 6 місяців (1, D).

Топічна протизапальна терапія

Топічне лікування: загальні принципи

Ефективна топічна терапія залежить від трьох фундаментальних принципів: достатньої сили, достатньої дози та правильного застосування [3]. Багато лікарських форм є доступними, особливо для кортикостероїдів, і вибір форми значно впливає на ефективність препарату. Місцеве лікування завжди слід застосовувати на добре зволоженій шкірі, особливо при використанні мазей. Пацієнти з гострими, мокнучими та ерозивними ураженнями, а також діти іноді не переносять стандартне місцеве застосування, і їх спочатку можна лікувати за допомогою «вологих обгортань», поки явища мокнення не зникнуть. Засоби для вологого обгортання дуже ефективні при гострій АЕ та покращують переносимість вказаних засобів. Використання вологих обгортань з розведеними глюкортикостероїдами тривалістю до 14 днів (як правило, достатньо 3 днів) може бути безпечним кризовим лікуванням тяжких та/або рефрактерних АЕ з єдиним задокументованим побічним ефектом – тимчасовою системною біологічною активністю кортикостероїдів [102-105]. Проте цей підхід до лікування ще не є стандартизованим, і докази того, що він є більш ефективним у лікуванні АЕ, ніж звичайне лікування місцевими стероїдами, невисокої якості. Звичайні або оклюзійні засоби при використанні на менш чутливих ділянках шкіри та в короткі періоди часу можуть також підвищити ефективність і прискорити усунення елементів шкірного висипу. Навіть без вологих обгортань, топічна терапія може зайняти багато часу, але заслуговує на увагу. Однієї добре проведеної лікувальної процедури на день, як правило, достатньо, але в період загострення можуть знадобитися декілька днів з більш високою частотою застосування відповідних процедур.

Традиційно протизапальну місцеву терапію призначали лише при наявності шкірних уражень та зупиняли або зменшували після зникнення видимих уражень. Цей традиційний, підхід тепер має альтернативу, а саме – концепцію проактивної терапії.

Проактивна терапія – це комбінація заздалегідь визначеного, тривалого, протизапального лікування, що застосовується, як правило, двічі на тиждень на ділянки шкіри, де раніше спостерігали наявність уражень, у поєднанні з вільним застосуванням емолієнтів на всій поверхні шкіри і заздалегідь визначеного графіку клінічних оглядів [106]. Проактивну схему починають застосовувати після того, як всі шкірні ураження успішно нівельовані за допомогою звичайної протизапальної терапії (або стероїдами, або топічними інгібіторами кальциневрину) на додаток до поточного застосування емолієнтів на раніше неуражені ділянки шкіри. Дані клінічних досліджень доступні для ряду кортикостероїдних препаратів, а також для мазі такролімусу [107], але топічні стероїди зазвичай є

обґрунтованими для призначення лише протягом дуже обмеженого періоду часу, наприклад, протягом кількох тижнів. Дослідження, в яких вивчають місцеві стероїди в якості проактивного лікування, зазвичай проводяться лише 16 тижнів, тоді як дослідження з маззю такролімусу показали хороші результати протягом 52 тижнів як у дітей, так і у дорослих. Тривалість проактивного ведення зазвичай визначається тяжкістю та стійкістю захворювання [108]. Кількість протизапальних топічних засобів для аплікацій також повинна відповідати правилу «одиниць кінчика пальця» (див. розділ: «Емолієнтна терапія»).

Глюкокортикостероїди

Топічні глюкокортикостероїди (тГКС) – це протизапальні засоби першого ряду, які наносять на уражену шкіру відповідно до потреб (свербіж, безсоння, нові вогнища гіперемії). Численні засоби доступні в різних лікарських формах. Їх протизапальний ефект при АЕ був описаний різними дослідниками [109, 110]. При легкій активності захворювання невелика кількість топічного кортикостероїду двічі або тричі на тиждень (щомісячно в середньому складає 15 г у немовлят, 30 г у дітей старше 1 року і до 60-90 г у підлітків та дорослих, відповідно до площі ураженої поверхні тіла), разом з вільним застосуванням емолієнтів зазвичай дозволяє забезпечити добре підтримання ефекту терапії. Подібні щомісячні дози навіть більш сильних топічних стероїдів, як правило, не призводять до розвитку несприятливих системних чи місцевих ефектів. Застосування флютиказону або метилпреднізолону ацепонату двічі на тиждень в якості проактивної стратегії значно знижує ризик рецидивів АЕ [109-112].

При виборі кортикостероїдів слід враховувати декілька чинників, включаючи силу, лікарську форму, вік пацієнта та ділянку тіла, на яку будуть наносити лікарський засіб. За силою топічні кортикостероїди розподілені за Ніднером на групи: від препаратів слабкої (група I) до дуже сильної (група IV) дії [113]. Лікарі повинні знати цю класифікацію, а також розуміти, що класифікація, що використовується в США, відрізняється від попередньої; оскільки в ній розрізняють тГКС від VII (найслабші) до I (найсильніші) рівня. У Франції також застосовують іншу класифікацію. Дуже сильні тГКС (група IV) не рекомендуються для лікування АЕ, особливо у дітей [3]. Сильні і дуже сильні кортикостероїди III і IV групи частіше спричиняють зниження функції надниркової залози, ніж лікування препаратами I і II групи, проте їх системний ефект зменшуватиметься швидше через більш швидке відновлення шкірного бар'єру [114]. Лікування шкіри обличчя, особливо ділянки повік, повинно обмежуватися слабкими тГКС (група I і II). Дітей слід лікувати менш сильними

тГКС, ніж дорослих. Крім того, існують різні покоління препаратів, які можуть відрізнятись у співвідношенні ризику та переваги.

Свербіж є ключовим симптомом для оцінки відповіді на лікування, а знижувати дозу тГКС не слід, перш ніж вираженість свербежу значно зменшиться. Для зменшення свербежу може знадобитися дві аплікації на день, однак може бути достатньо й однієї правильно дозованої та проведеної процедури в день [115, 116]. Зниження дози зазвичай застосовується для уникнення синдрому відміни, хоча в жодному контрольованому дослідженні не було підтверджено її користі. Стратегії зниження дози полягають у переході на менш потужний кортикостероїд або на зменшенні частоти застосування більш сильного (періодична схема). Найбільш конструктивним способом збереження стероїдів та уникнення побічних ефектів, пов'язаних з ними, є їх більш інтенсивне використання під час загострень [3]. Безперервне застосування емолієнтів для догляду за шкірою в поєднанні з раннім призначенням протизапальних засобів також є дуже важливим для стабілізації захворювання та запобігання розвитку загострень [117].

Побічні ефекти топічних кортикостероїдів включають різноманітні зміни шкіри переважно у формі її атрофії – окрім контактної алергії на глюкокортикостероїди. Шкірні зміни проявляються її стоншенням, розвитком телеангіектазій («стероїдний» рубеоз), спонтанні рубці («зірчасті псевдорубці», екхімози, стрії (розтяжки)). Може розвинутися «брудна шия» (cutis punctata lineararis colli) і гіпертрихоз. У грудних дітей неправильне застосування тГКС в зоні підгузника може призвести до утворення сідничної гранульоми дітей або навіть до ятрогенної хвороби Кушинга. Зазначається, що ризик очних ускладнень внаслідок місцевих кортикостероїдів є низьким. Розвиток глаукоми або катаракти описані після системного застосування глюкокортикостероїдів [118].

Використання сильних топічних кортикостероїдів на чутливих ділянках шкіри (обличчя, шия, складки) повинно бути обмежено за часом для запобігання атрофії шкіри [119]. Моніторинг побічних ефектів з боку шкіри за допомогою фізичного огляду при тривалому застосуванні сильних місцевих кортикостероїдів є дуже важливим. Спеціальні вказівки та можливі побічні ефекти топічних кортикостероїдів під час вагітності були нещодавно переглянуті [120]. Застосування топічних кортикостероїдів на шкіру повік і периорбітальної ділянки навіть у більш тривалі проміжки часу у дорослих з АЕ не було пов'язане з розвитком глаукоми або катаракти [118]. Застосування дуже сильних топічних кортикостероїдів навіть у короткі періоди часу може призвести до того, що ці препарати

набувають системного ефекту та є достатньо потужними, щоб спричинити пригнічення функції надниркових залоз [121].

На шкірі обличчя особливий стан, який називається розацеаподібним перироральним дерматитом, часто спричинюється невідповідним, тривалим використанням тГКС. Здається, що шкіра «залежна» від тГКС («синдром червоного обличчя» або «синдром звикання до кортикостероїдів»). Він характеризується розацеаподібним захворюванням з персистуючою еритемою, печінням та відчуттям поколювання. В основному повідомляється про ураження на шкірі обличчя та жіночих статевих органів в першу чергу в умовах тривалого неправильного застосування сильних топічних кортикостероїдів [122].

Страх хворого перед побічними ефектами кортикостероїдів (кортикофобія) є досить частим явищем, і його необхідно розпізнавати та адекватно коригувати з метою покращення прихильності та уникнення невиконання курсу лікування [123-125].

Одночасна комбінація місцевих кортикостероїдів з місцевими інгібіторами кальциневрину на одному і тому ж місці не виявилася корисною. Принаймні у дітей з тяжкою АЕ, показник ефективності та безпечності 1% крему пімекролімусу у поєднанні з флютиказоном був подібний до ефекту флютиказону окремо [126]. Лікування чутливих ділянок тіла, таких як обличчя, топічними інгібіторами кальциневрину при лікуванні інших уражених ділянок топічними кортикостероїдами може бути корисною та економічно ефективною стратегією. Початкове лікування місцевими кортикостероїдами може розглядатися у пацієнтів з загостренням для мінімізації місцевих реакцій на топічні інгібітори кальциневрину [108].

Узагальнення доказів

Топічні кортикостероїди мають значний ефект, покращуючи ураження шкіри, в порівнянні з плацебо (1b).

Ефективність місцевих глюкокортикостероїдів може бути збільшена за допомогою вологих обгортань (1b).

Рекомендації

Топічні кортикостероїди є важливими протизапальними засобами, які застосовуються для лікування АЕ, особливо у гострій фазі (-, D).

Рекомендується застосовувати топічні кортикостероїди з покращеним співвідношенням ризику та користі для лікування АЕ (-, D).

Розведені топічні кортикостероїди можуть бути використані для вологих обгортань

протягом короткотривалого періоду при гострому АЕ для підвищення їх ефективності (1b, A).

Проактивна терапія, наприклад дворазове застосування в період довгострокового спостереження може допомогти зменшити частоту рецидивів (1b, A).

Проактивна терапія тГКС може бути безпечно використана протягом щонайменше 20 тижнів, що є найдовшою тривалістю досліджень (1b, A).

Страх пацієнтів перед побічними ефектами кортикостероїдів (кортикофобію) слід розпізнавати та адекватно коригувати для покращення прихильності та уникнення невиконання курсу лікування (4C).

Місцеві інгібітори кальциневрину

Два топічні інгібітори кальциневрину (тІК), мазь такролімус та крем пімекролімус є ліцензованими для лікування АЕ. Ефективність обох препаратів була продемонстрована у порівнянні з плацебо у клінічних дослідженнях для короткотривалого [127, 128] та довготривалого застосування [129, 130]. Крім того, було показано, що проактивна терапія з застосуванням мазі такролімус є безпечною та ефективною протягом 1 року та сприяє зменшенню кількості загострень та поліпшенню якості життя дорослих та дітей [131, 132]. Протизапальна сила 0,1% мазі такролімусу подібна до кортикостероїдів середньої сили [133, 134], тоді як останні є значно ефективнішими, ніж 1,0% крем пімекролімусу [135].

Ефективність тривалої монотерапії з використанням мазі такролімус була показана у дітей та дорослих [133, 134, 136]. Менше даних існує для дітей віком до 2 років [137, 138]. Вивчали застосування крему пімекролімусу у немовлят та дітей у комбінації з місцевими кортикостероїдами [139, 140], при цьому останні призначалися при наявності ознак загострення. Обидва місцеві інгібітори кальциневрину схвалені в ЄС для призначення дітям від 2-х років і старше. Нещодавно були опубліковані високоякісні довгострокові дані про безпеку 4-річного застосування такролімусу та 5-річного дослідження пімекролімусу [141, 142]. Економічна ефективність проактивної терапії такролімусом була продемонстрована для АЕ середнього ступеню та є навіть більшою при тяжкому ступені АЕ, що було доведено у нещодавно проведеному дослідженні у дорослих пацієнтів [143], тоді як економічна ефективність засобів першої лінії з місцевими інгібіторами кальциневрину не була остаточно продемонстрована. Однак у дітей з АЕ при застосуванні два рази на тиждень 0,03% мазі такролімусу спостерігалося зменшення кількості загострень і збільшення інтервалів без

загострень, що може призвести до економії грошей у дітей з середньотяжкою або тяжкою АЕ [144, 145].

Крім того, тривале, ефективне лікування пацієнтів з АЕ може мати позитивний вплив також на симптоми зі сторони органів дихання та сироватковий рівень IgE [146]. У дорослих довготривале лікування за допомогою 0,1% мазі такролімусу є, принаймні, такою ж ефективною, як за допомогою кортикостероїдів для тулуба та кінцівок і більш ефективною для шкіри ділянки обличчя та шиї. Як топічний такролімус, так і кортикостероїди знижують активність відновлення шкіри та знижують IgE у сироватці крові у пацієнтів, що відповіли на лікування.

Дані про безпечність обох топічних інгібіторів кальциневрину описані у багатьох клінічних та постреєстраційних дослідженнях, що демонструє безпечність цих препаратів при щоденному застосуванні. Найчастіше спостерігається побічний ефект у вигляді короткотривалого відчуття тепла, поколювання або печіння на місці застосування протягом перших днів призначення [127, 135]. Вказані ефекти спостерігаються приблизно через 5 хв після кожного застосування препарату і можуть тривати до 1 години, але їх інтенсивність і тривалість зазвичай знижуються протягом декількох днів [147]. У деяких пацієнтів спостерігається тимчасове погіршення стану шкіри. Ці побічні ефекти частіше зустрічаються при застосуванні мазі такролімусу, ніж крему пімекролімусу, а також при їх застосуванні в періоді загострення. У деяких пацієнтів вони настільки виражені, що лікування варто припинити. Таким чином, первинне лікування місцевими кортикостероїдами слід використовувати у пацієнтів із загостренням, щоб звести до мінімуму ці місцеві реакції [108].

Під час місцевої терапії інгібіторами кальциневрину спостерігали генералізовані вірусні інфекції, такі як герпетична або молюскова екзема [148, 149], однак у великій кількості клінічних досліджень не було продемонстровано збільшення їх частоти або показано лише короткотривале збільшення (розглянуто в [150-153]). На відміну від кортикостероїдів, ні один з місцевих інгібіторів кальциневрину не спричинює атрофії шкіри [154, 155]. Це сприяє перевазі їх використання над місцевими кортикостероїдами в найбільш уразливих ділянках тіла, таких як область повік, периоральна шкіра, ділянка статевих органів, підпахвова ділянка або пахова складка, а також для довготривалого топічного лікування. Клінічні та доклінічні дані не свідчать про підвищений ризик розвитку лімфоми [156]. Навпаки, тяжка АЕ може складати незалежний значний ризик розвитку лімфоми [156]. Використання місцевих інгібіторів кальциневрину також не пов'язане з підвищеним ризиком виникнення немеланомного раку шкіри, інших злоякісних новоутворень або

фотокарцерогеності [142, 157-161]. Проте, враховуючи, що тривале застосування циклоспорину пов'язане з підвищеним ризиком фотокарцерогеності у пацієнтів після трансплантації органів, рекомендують проводити захист від УФ-опромінювання, наприклад, використання сонцезахисних кремів [3]. Використання місцевих інгібіторів кальциневрину при вологих обгортаннях або при ерозійних ураженнях може посилити їх системне всмоктування.

Клініцистам слід усвідомлювати ризик використання місцевих інгібіторів кальциневрину, і обговорити це з пацієнтами для покращення їх прихильності до лікування.

Узагальнення доказів

ТІК мають значний ефект порівняно з плацебо при короткочасному та тривалому лікуванні АЕ (1b).

0,1% мазь такролімусу має більш сильну дію, ніж крем пімекролімусу (1b).

Мазь такролімусу та меншою мірою крем пімекролімусу можуть спричинювати печіння та тимчасово погіршувати прояви АЕ, особливо при загостренні (1a).

ТІК не призводять до атрофії шкіри, глаукоми чи катаракти (1a).

Рекомендації

Топічні інгібітори кальциневрину (тІК) є важливими протизапальними засобами, які використовуються у хворих з АЕ (-, D).

Замість того, щоб лікувати загострення тІК, необхідно розглянути початкове лікування топічними кортикостероїдами перед переходом на тІК (-, D).

ТІК особливо показані для чутливих ділянок шкіри (обличчя, ділянки з опрілостями, аногенітальна ділянка) (1b, A).

Проактивна терапія з застосуванням такролімусової мазі двічі на тиждень може зменшити частоту рецидивів (1b, A).

Ефективний захист від сонця повинен бути рекомендований пацієнтам, які отримують тІК (-, D).

Новітні препарати для топічної терапії

Топічні селективні інгібітори фосфодіестерази 4

Крисаборол є топічним інгібітором фосфодіестерази 4, ефективним при лікуванні уражень шкіри при АЕ, що нещодавно був одобрений для лікування легких та середньотяжких форм АЕ у пацієнтів віком від 2 років у Сполучених Штатах Америки [162, 163]. Опубліковані дані досліджень зосереджені на лікуванні уражень шкіри з використанням загальноприйнятих шкал оцінок тяжкості екземи, а також щодо аспектів безпечності, але не включають дані SCORAD або дані EASI пацієнтів, яким проводили лікування.

Згідно опублікованих даних на основі загальноприйнятих шкал оцінки екземи ймовірною є відносно низька ефективність крисаборолу [162]. Ефективність крисаборолу значно вища, ніж ефективність плацебо. Проте ефективність крисаборолу в порівнянні з тІК або тГКС важко визначити. Мазь крисаборолу в даний час не зареєстрована в Європі.

Інші топічні інгібітори фосфодіестерази 4, що підлягають дослідженням, включають OPA-15406 та E6005 [164, 165].

Топічні інгібітори JANUS-кінази (JAK)

Опубліковано перші перспективні дані клінічного дослідження фази II топічного інгібітора JAK – тофацитинібу [166], але програма розвитку топічної форми препарату була зупинена. В подальшому подібні сполуки знаходяться в стадії розробки форм як для місцевої, так і для системної терапії, але жодна з них не ліцензована в Європі.

Фототерапія

Оскільки у більшості пацієнтів з АЕ стан покращується під час сонячного літнього сезону, штучне ультрафіолетове опромінювання часто застосовується при лікуванні АЕ. Однак у невеликої групи хворих УФ-опромінювання навпаки призводить до загострення процесу.

У нещодавно проведеному дослідженні було підтверджено, що під час літніх канікул у 74% пацієнтів з АЕ легкого і середнього ступеня тяжкості спостерігали повну регресію шкірних уражень, 16% - поліпшення, і лише у 9% тяжкість стану не змінювалася, що підтверджує сезонність захворювання, покращення стану влітку та погіршення в інші сезони. Проведення канікул на морі призводило для кращого ефекту у порівнянні з канікулами в горах при повній регресії захворювання у 91% пацієнтів проти 11% пацієнтів ($p<0,01$) [167]. Хоча ця різниця не може бути пояснена лише на підставі ультрафіолетового опромінення, ці дані підтверджують гіпотезу щодо позитивного ефекту УФ-опромінювання на АЕ.

Фотобіологія лікування АЕ

Запропоновані різні шляхи та засоби, за допомогою яких енергія УФ-опромінювання від природних чи штучних джерел остаточно перетворюється на біологічні ефекти всередині шкіри, включаючи чутливі нервові закінчення шкіри, нейропептиди, нейротрофіни та деякі пов'язані з нервами рецептори [168]. Взагалі, вплив джерел УФ-випромінювання на шкіру спричинює імуносупресивні, імуномодулюючі, протизапальні ефекти, зменшує свербіж, що є, очевидно, додатковим ефектом цього виду терапії. Відомі механізми дії включають імуномодуляторний ефект через апоптоз запальних клітин, пригнічення клітин Лангерганса та зміни продукції цитокінів [169]. Крім того, УФ має антимікробний ефект, що зменшує колонізацію шкіри S. aureus [170] через його протизапальну дію, та покращує шкірний бар'єр [171]. Інше пояснення може бути підтверджено роллю вітаміну D. Так, нещодавнє дослідження показало, що 2-тижневий курс геліотерапії значно покращив баланс вітаміну D за рахунок збільшення концентрації кальцидіолу в сироватці крові та спричинив помітне покращення симптомів АЕ [172]. При застосуванні терапії УФА1 [169] спостерігалося пригнічення Th2-зв'язаних цитокінів, таких як IL-5, 13 і 31. Індукція апоптозу клітин Т-хелперів, швидше за все, пов'язана з утворенням активних форм кисню (АФК) [173, 174]. Виснаження та втрата функції антигенпрезентуючих клітин в межах епідермісу та дерми підтримують імуносупресію через джерело УФ-опромінювання. Зниження експресії ICAM1 на кератиноцитах спостерігається і далі посилюється за допомогою IL-10-індукованого зниження γ-IFN [175, 176].

Джерела світла та поточні схеми лікування АЕ

Геліотерапія використовує експозицію природного сонячного світла в контрольованих умовах і є частиною терапевтичного підходу так званої «кліматичної терапії» нижче рівня моря (Мертве море) з переважанням УФО [177], на рівні моря або вище (наприклад, Давос) з переважанням УФВ [178]. Дозу в геліотерапії підвищують повільно, збільшуючи час сонячного опромінення.

Наступні альтернативні способи УФ-лікування використовуються для хворих з АЕ: УФВ (переважно вузькосмугова (вУФВ) 311-313 нм та рідше широкосмугова (шУФВ), УФА (особливо УФА1 340-400 нм), комбінований УФА і фотохіміотерапія, де ультрафіолет може бути об'єднаний з попереднім оральним або місцевим введенням фотосенсибілізуючих препаратів, таких як псорален – в режимі фототерапії ПУВА, але ризики розвитку раку шкіри, відзначені при псоріазі, в Європі різко обмежили застосування цього методу. На

відміну від неї, класична фототерапія ультрафіолетовими променями у широкому спектрі не демонструє підвищеного ризику БКК та ПКК [179, 180].

Інші варіанти терапії були також представлені. Видиме короткохвильове світло (> 380 нм) («Синє світло») може мати певні ефекти, як зазначено в неконтрольованих пілотних дослідженнях [181]. Не існує контрольованих досліджень з цього методу. Фотоферез застосовується в деяких центрах для лікування окремих випадків. Описано позитивні ефекти у пацієнтів з тяжкою рефрактерною АЕ. Інші пристрої, такі як монохромний ексимерний лазер з довжиною хвилі 308 нм, розширюють терапевтичні параметри у пацієнтів з локалізованою та стійкою АЕ, навіть якщо вони можуть лікувати тільки обмежені поверхні шкіри [182, 183]. Лазер для імпульсного фарбування для лікування хронічної АЕ застосовують все ще з експериментальною метою [184].

На сьогодні основою для фототерапії в Європі є вУФВ і УФА1. Зважаючи на занепокоєння відносно ПУВА, віддалений ризик терапії УФ-опромінюванням повинен розглядатися, зокрема, у дітей та ще більше у дорослих, які отримували системні імунодепресанти. Дотепер жодні клінічні дослідження не показали збільшення частоти немеланомного раку шкіри при застосуванні вУФВ та УФА1 [185, 186]. Коефіцієнт користі та ризику середніх та високих доз УФА1 (> 20-70 Дж/см^2) вважається кращим ніж у високих або низьких доз [187-190]. Порівняння середніх частот УФА1 та вУФВ не свідчить про істотні відмінності щодо ефективності та переносимості.

Беручи до уваги індивідуальну переносимість, вУФВ показане для лікування хронічних середньотяжких форм АЕ [191] і в даний час є кращим за шУФВ, оскільки вона має менший еритемогенний ефект, тоді як високі дози УФА1 показані для лікування більш тяжких випадків [192]. Крім того, як зазначено у нещодавно проведеному дослідженні, є невелика, але важлива частка пацієнтів з псоріазом та АЕ, які не переносять вУФВ, але демонструють чудову клінічну відповідь на шУФВ [193].

Практичні аспекти лікування АЕ

На практиці вибір певної УФ-терапії обмежується наявністю фототерапевтичного обладнання: наприклад, пристрої УФА1 високовартісні для придбання та обслуговування. Найбільшими недоліками ультрафіолетової терапії є те, що пацієнт повинен відвідувати клініку, де виконується терапія, 3-5 разів на тиждень протягом 6-12 тижнів. Крім того, ультрафіолетове світло неефективно лікує волосисті ділянки, шкіру голови та складки шкіри. Як правило, фототерапія не призначається в період загострення АЕ (за винятком УФА1, яка

також ефективна в лікуванні загострень АЕ), але є більш придатною для лікування хронічних, ліхеніфікованих форм зі свербежем і не повинна бути призначена у пацієнтів, які мають досвід погіршення симптомів АЕ під час впливу сонця.

На початку фототерапії треба розглянути спільне застосування топічних кортикостероїдів та емолієнтів для запобігання можливого загострення. Ультрафіолетова терапія повинна відповідати особливим вимогам щодо персоналу, документації, захищеності від ультрафіолетових променів, особливо для очей, протипоказаннях та технічних аспектах.

На практиці при призначенні, фототерапія, як правило, є частиною загального плану лікування, тобто є лікуванням другої лінії , яке в першу чергу застосовується у дорослих та набагато менше у дітей. Фототерапія може поліпшити стан пацієнта і навіть очистити шкіру при АЕ, знизити її бактеріальну колонізацію та зменшити клас тГКС, що використовуються, та/або кількість місцевих протизапальних препаратів, але корисний ефект від фототерапії індивідуально відрізняється у різних клінічних ситуаціях.

Узагальнення доказів

ВУФВ має кращий рівень безпеки та ефективності в порівнянні з шУФВ (1a).

Середні дози УФА1 аналогічні за ефективністю до вУФВ (1b).

Високі дози УФА1 є більш ефективними при тяжких стадіях АЕ (1b).

Всі ультрафіолетові процедури теоретично представляють собою віддалений ризик розвитку старіння шкіри та раку шкіри, що найкраще продемонстровано для ПУВА (2a).

Нові пристрої, такі як ексимерний лазер з довжиною хвилі 308 нм або світлотерапія видимим синім світлом, можуть розширювати терапевтичні параметри, але не були належним чином оцінені при АЕ (-).

Рекомендації

Середні дози УФА1 та вУФВ рекомендовані для лікування АЕ у дорослих пацієнтів (1b, A).

Вузькосмугове ультрафіолетове випромінювання має перевагу над широкосмуговим УФВ для лікування АЕ (1a, A).

Початкову терапію для запобігання розвитку загострення АЕ слід проводити спільно з місцевими стероїдами та емолієнтами (C).

ПУВА-терапія не є першочерговою терапією з причин безпеки (1b, A).

Нові засоби, такі як ексимерний лазер з довжиною хвилі 308 нм, не рекомендуються для лікування хворих на АЕ (-, D).

Хоча фототерапія рідко використовується у дітей до пубертатного періоду, її

використання не протипоказано; а призначення залежить, скоріше всього, від технічного оснащення та можливостей (вУФВ) (-, D).

Протисвербіжна терапія

Свербіж є найважливішим клінічним симптомом АЕ, який особливо впливає на емоційну оцінку самопочуття пацієнта в порівнянні з іншими дерматозами, що супроводжуються свербежем [194, 195]. Лише в декількох дослідженнях вивчали виключно протисвербіжний ефект препаратів при лікуванні АЕ. У більшості випадків свербіж був частиною загальної оцінки симптомів, наприклад, за шкалою SCORAD або PO-SCORAD [4, 6]. Наприклад, місцеві та системні кортикостероїди, місцеві інгібітори кальциневрину, циклоспорин та УФ-опромінення мають значний вплив на свербіж, тоді як лише в окремих дослідженнях досліджували виключно зменшення його інтенсивності.

Протисвербіжна терапія при АЕ полягає в комплексному лікуванні самих симптомів, а також факторів, які йому сприяють: сухості шкіри, запалення та пов'язані з ним ушкодження. Тому можна також рекомендувати кілька загальних заходів (див. «Основна терапія» та «Психосоматичне консультування»).

Топічна терапія

Глюкокортикостероїди

Місцеві кортикостероїди мають протизапальну активність, але не діють як прямі протисвербіжні засоби [196]. Проте в ряді досліджень описано протисвербіжний ефект топічних кортикостероїдів при АЕ, в яких інтенсивність свербежу була одним із багатьох досліджених ознак. Нещодавній мета-аналіз виявив 6 РКД із застосуванням місцевих кортикостероїдів (0,05% гідрогелю десоніду, лосьйону клобетазолу пропіонату, 0,05% крему флютиказону пропіонату, 0,25% мазі преднікарбату, 1% крему гідрокортизону та 0,1% крему метилпреднізолону ацепонату), і було показано, що ці препарати значно знижують свербіж у пацієнтів з АЕ – на 34% у порівнянні з плацебо [197]. Місцеві кортикостероїди мають швидкий протисвербіжний ефект і можуть також застосовуватися в якості «проактивної» терапії [108].

Інгібітори кальциневрину

Топічні інгібітори кальциневрину значно зменшують інтенсивність свербежу при АЕ. Після перших днів лікування, як у дорослих, так і у дітей, свербіж повністю нівелюється. В мета-аналіз були включені 22 РКД (16 із них стосувалися 1% крему пімекролімусу, 3 – 0,3% мазі такролімусу, 1 – 0,1% мазі такролімусу, 1 – 0,03% мазі такролімус і 1 – 0,01% мазі такролімусу). Топічні інгібітори кальциневрину помітно зменшують свербіж при АЕ порівняно із застосуванням плацебо на 36% [197]. Через рецептор TRPV1 пімекролімус блокує повторне накопичення і синтез субстанції Р (СР), головного посередника при свербежі при запальних ураженнях шкіри.

Антигістамінні препарати

5% крем доксепіну демонструє протисвербіжний ефект у 3 контрольованих дослідженнях при АЕ; в одному РКД було оцінено ефективність 4% лосьйону кромоглікату [197]. Метааналіз цих досліджень засвідчив, що використання місцевих антигістамінних препаратів помітно знижувало свербіж при АЕ на 27% у порівнянні з плацебо. Однак топічні форми доксепіну не зареєстровані і не використовуються в жодній європейській країні через підвищений ризик контактної алергії, особливо якщо терміни лікування перевищують вісім днів.

Агоніст канабіноїдного рецептора

Топічні агоністи канабіноїдних рецепторів володіють протисвербіжною та анальгетичною властивостями. Один косметичний продукт, що містить агоніст канабіноїдного рецептора – N-пальмітолетаноламін – використовували у багатоцентровому когортному відкритому дослідженні в якості ад'ювантного лікування при АЕ [74]. 2456 пацієнтів, включаючи понад 900 дітей, застосовували крем двічі на день. Свербіж і необхідність застосування кортикостероїдів було зменшено на 60%.

Антагоністи опіоїдних рецепторів

В одному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні застосовували топічний антагоніст μ-опіоїдних рецепторів налмефен. Препарат використовували протягом двох семиденних термінів, розділених періодом вимивання. Дослідження не показало суттєвої ефективності у зменшенні інтенсивності свербежу при АЕ [198].

Полідоканол

У серії клінічних випадків описується ефективність комбінації анестетика полідоканолу та 5% сечовини [199]. У дітей з АЕ ця комбінація показала підвищення протисвербіжного ефекту на 30% у порівнянні з емолієнтами [200]. Полідоканол не ліцензований для призначення при АЕ в Європі, однак доступні його деякі безрецептурні форми.

Анестетики

Місцеві анестетики, такі як бензокаїн, лідокаїн, а також суміш прілокаїну та лідокаїну, широко використовуються як ефективні місцеві протисвербіжні засоби короткотривалої дії. В експериментальних дослідженнях протисвербіжний ефект місцевих анестетиків було продемонстровано при АЕ [201]. Жодна з цих речовин не є ліцензованою для призначення при АЕ у Європі, однак доступні деякі безрецептурні їх форми.

Капсаїцин

Капсаїцин – природний алкалоїд і головна гостра речовина гострого перцю чилі. Капсаїн зв'язується з іонним каналом TRPV1, який присутній на багатьох С-волокнах, які є медіаторами свербежу. Капсаїцин виступає протисвербіжним засобом при різних дерматозах. Щодо дії при АЕ в експериментальних дослідженнях [202] та серії випадків [203] повідомляється про зменшення свербежу при його використанні. Результатів жодного контрольованого дослідження не було опубліковано.

Узагальнення доказів

Існують дані про те, що місцеві кортикостероїди ефективні у зменшенні свербежу в початковій фазі загострення АЕ (1a).

Існують дані про те, що місцеві інгібітори кальциневрину ефективні у зменшенні свербежу при АЕ до повного розрішення симптомів екземи (1a).

Недостатньо даних з РКД, щоб стверджувати про ефективність місцевих антигістамінних препаратів, включаючи доксепін при лікуванні свербежу при АЕ (1a).

Немає жодних доказів з РКД про те, що місцевий агоніст канабіноїдного рецептора N-палмітолетаноламін ефективний в якості ад'ювантної протисвербіжної терапії при АЕ (4).

Немає жодних доказів того, що топічний антагоніст μ-опіоїдних рецепторів налмефен ефективний у зменшенні свербежу при АЕ (2b).

Немає жодних доказів того, що місцеві анестетики та капсаїцин є ефективними засобами ад'ювантної протисвербіжної терапії при АЕ (4).

Рекомендації

Топічні кортикостероїди рекомендовані для зменшення свербежу в початковій фазі загострення АЕ (1а, А).

Місцеві інгібітори кальциневрину рекомендовані для зменшення свербежу при АЕ до повного розрішення симптомів екземи (1а, А).

Топічний полідоканол може бути використаний для зменшення свербежу у пацієнтів з АЕ (-, D).

Рутинне застосування в клінічній практиці місцевих антигістамінних препаратів, включаючи доксепін, місцевих агоністів канабіноїдних рецепторів, місцевих антагоністів μ-опіоїдних рецепторів або місцевих анестетиків не може бути рекомендоване в якості ад'ювантної протисвербіжної терапії при АЕ (4, С).

Недостатньо даних, щоб рекомендувати використання капсаїцину з метою зменшення свербежу у хворих на АЕ (4, В).

УФ -терапія

Ультрафіолетове опромінення усуває свербіж при АЕ, що було продемонстровано в декількох дослідженнях. Нещодавній систематичний огляд 19 доступних РКД свідчить, що застосування вУФВ та УФА1 є найбільш ефективним при лікуванні АЕ, включаючи зниження інтенсивності свербежу [204]. Спеціальних даних щодо протисвербіжного ефекту УФ-терапії, що відрізнялися би від загальних рекомендацій щодо ультрафіолетової терапії АЕ, немає (див. розділ «УФ-терапія»).

Рекомендації

Є дані, що УФ-терапія може використовуватися при АЕ для зменшення свербежу. ВУФВ та УФА1 виявляються найбільш ефективними способами такого лікування (2а, В).

Системна терапія

Антигістамінні препарати

Антигістамінні препарати (АГ) використовуються протягом десятиліть з метою усунення свербежу у пацієнтів з АЕ. Проте з цього приводу були проведені лише декілька

рандомізованих контрольованих досліджень, і вони більшою мірою показали лише слабкий ефект у зменшенні свербежу або навіть його відсутність [205-213].

Згідно з Кохранівським пошуком рандомізовані контрольовані дослідження, що вивчають ефективність монотерапії АГ у пацієнтів з екземою, відсутні [214].

Перше покоління седативних АГ, таких як гідроксизин, клемастин фумарат та диметинден малеат, може сприяти покращенню сну при загостренні екземи (рівень доказовості D). Було описано значний, але клінічно невиражений, протисвербіжний ефект фексофенадину у дозуванні 60 мг двічі на день [215]. Було відзначено вплив на свербіж високих доз цетиризину від 20 до 40 мг на добу, але цей ефект в першу чергу був пов'язаний з седацією [211]. У нещодавньому мета-аналізі з протисвербіжних засобів при АЕ [197] лише одне РКД з системним АГ відповідало критеріям включення і не продемонструвало значного зменшення інтенсивності свербежу у порівнянні з плацебо [211].

Загалом, АГ є безпечними для використання, у тому числі протягом тривалого періоду часу [216]. Існують обмежені доказові дані щодо протисвербіжного ефекту АГ (Н1-антагоністів) при АЕ взагалі, а ефект АГ першого і другого поколінь на свербіж у пацієнтів з АЕ дуже обмежений. АГ може зменшувати прояви кропив'янки при поєднанні з АД, але це рідко спостерігається в клінічній практиці. У дослідженні ЕТАС із застосування етиазину у дітей було показано ефективність АГ при харчовій кропив’янці [217] (див. також розділ «Інше системне лікування»).

Апреміласт

Пероральний інгібітор фосфодіестерази 4 (ФДЕ4) апреміласт обговорюється в частині II клінічних рекомендацій (див. розділ «Інше системне лікування»).

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів

Антагоністи лейкотрієнових рецепторів зафірлукаст та зилеутон обговорюються у частині II клінічних рекомендацій (див. розділ «Інше системне лікування»).

Антагоністи опіоїдних рецепторів

Антагоніст μ-опіоїдних рецепторів налмефен був застосований в контрольних рандомізованих дослідженнях у пацієнтів з АЕ. Доза 10 мг і 20 мг один раз на добу показала значне зменшення свербежу в трьох дослідженнях [218-220]. У відкритих дослідженнях та одному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні єдиний пероральний

антагоніст μ-опіоїдних рецепторів налтрексон у дозі 25-150 мг на добу продемонстрував значний протисвербіжний ефект [221, 222]. Поширені побічні ефекти при його застосуванні включають тривожність, артралгію, запаморочення, сонливість, втому, блювання та головний біль. Жоден із цих препаратів на сьогодні не ліцензований для лікування свербежу при АЕ.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

Протисвербіжний ефект селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну пароксетину і флувоксаміну досліджували у відкритому дослідженні у дерматологічних пацієнтів. Було включено декілька пацієнтів із свербежем при АЕ, в яких спостерігали значне зменшення свербежу. У цих пацієнтів свербіж зменшувався приблизно наполовину (максимальний протисвербіжний ефект в середньому становив 45%±7,1%) [223].

Циклоспорин А

Див. розділ «Системна імуносупресивна терапія»

Внутрішньовенна терапія імуноглобулінами

Див. розділ «Інше системне лікування»

Мікофенолат мофетил

Див. розділ «Системна імуносупресивна терапія»

Немолізумаб

Див. розділ «Біологія»

Узагальнення доказів

Існують суперечливі докази щодо ефективності антигістамінних препаратів (H1-антагоністів) для лікування свербежу при АЕ. При цьому більшість досліджень демонструють лише слабкий ефект або його відсутність на вираженість свербежу. Антигістамінні речовини в цілому, і особливо препарати другого покоління, демонструють хороший профіль безпеки (1b).

Антагоністи опіоїдного рецептора налтрексон і налмефен можуть зменшити свербіння у пацієнтів з АЕ. Поширені побічні ефекти включають тривожність, артралгію, запаморочення, сонливість, втому, блювання та головний біль (1b).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну пароксетин і флувоксамін можуть бути ефективними при лікуванні свербежу, пов'язаного з АЕ. Побічні ефекти включають закреп, діарею, запаморочення, сонливість, еякуляційну та еректильну дисфункцію, зменшення лібідо, безсоння, нудоту та головний біль (4).

Рекомендації

Існує недостатньо доказів, що підтверджують необхідність рутинного застосування Н1-антигістамінних препаратів як першого, так і другого поколінь для лікування свербежу при АЕ. Їх можна спробувати застосувати для лікування свербежу у пацієнтів з АЕ, якщо стандартного лікування тГКС та емолієнтами недостатньо (1b, A).

Тривале застосування седативних антигістамінних препаратів у дітей може вплинути на якість сну, а тому не рекомендується (-, D).

Антагоністи опіоїдного рецептора налтрексон і налмефен не рекомендуються для рутинної терапії свербежу у хворих на АЕ (-, D).

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну пароксетин і флувоксамін не рекомендуються для рутинного лікування свербежу у хворих на АЕ (4, C).

Таблиці

Таблиця 1

Рівні доказовості

1a) Метааналіз рандомізованих клінічних досліджень (РКД)
1b) Одиничні РКД
2a) Систематичний огляд когортних досліджень
2b) Одиничні когортні дослідження та РКД обмеженої якості
3a) Систематичний огляд досліджень «випадок-контроль»
3b) Одиничні дослідження «випадок-контроль»
4) Серія випадків, когортні дослідження випадків або когортні дослідження обмеженої якості
Рекомендації (див. табл. 2) класифікували на основі рівня доказовості.

Таблиця 2

Класифікація сили рекомендацій

Сила рекомендації	Рівень доказовості
A	1a, 1b
B	2a, 2b, 3a, 3b
C	4
D	Думка експертів

Таблиця 3

Пояснення рекомендацій

Стандартне формулювання	**Вільне пояснення**
Необхідно застосувати	Це втручання необхідно виконати у всіх пацієнтів, за винятком випадків, коли існує реальні протипоказання до застосування
Потрібно застосувати	Більшість лікарів-експертів це зробили би таким чином, але деякі віддадуть перевагу іншим можливим діям
Можна застосувати	Було б доцільним виконати це втручання, але було б також доцільно не виконувати; вибір багато в чому залежить від конкретної ситуації
Дозволяється	Більшість лікарів-експертів зробили би щось інше, але застосування цього втручання не є неправильним
Можна застосувати у певній категорії пацієнтів	Це втручання не є адекватним для більшості пацієнтів, але для деяких пацієнтів може бути причина для його призначення
Не рекомендовано	Більшість лікарів-експертів не виберуть це втручання, однак в певних ситуаціях її вибір може бути обґрунтованим
Не можна застосовувати	Це втручання є неадекватним у більшості випадків

Таблиця 4

Топічні лікарські засоби для лікування атопічної екземи

	тГКС II групи	**тГКС III групи**	**Такролімус**	**Пімекролімус**
загальна рекомендація	+ обов'язкове лікування	+ короткотривале лікування загострення	+ Довготривале підтримуюче лікування	+ Діти, ураження обличчя
найважливіші побічні ефекти	атрофія шкіри телеангіектазії стрії	атрофія шкіри телеангіектазії стрії	Печіння/ поколювання на початку лікування	Печіння/ поколювання на початку лікування
підходить для тривалого лікування	Іноді	Ні	Так	Так
підходить для активної терапії	Так #	Так #	Так *	Ні
Підходить для дітей віком> 2 років	Так	Іноді, див.текст	Так *	Так *
підходить для дітей <2 років	Так	У розведеному вигляді	Так #	Так #

підходить під час вагітності	Так	Так	можливо за абсолютними показаннями #	можливо за абсолютними показаннями #
підходить під час лактації	Так	Так	можливо за абсолютними показаннями #	можливо за абсолютними показаннями #

неліцензоване використання
* ліцензоване використання

Таблиця 5

Новітні топічні препарати для лікування атопічного дерматиту

	Код речовини	Ціль	Клас речовин	Фаза розвитку	Статус реєстрації	Дані досліджень	Небажані побічні дії препарату	Рекомендація
Крисаборол	AN2728	Фосфодіестераза 4	Блокатор ФДЕ*	IV	Затверджений в США	більш ефективний, ніж плацебо, немає порівняльних досліджень	Біль у місці застосування	
	OPA-15406	Фосфодіестераза 4	Блокатор ФДЕ*					
	E6005	Фосфодіестераза 4	Блокатор ФДЕ*					

ФДЕ 4 – фосфодіестераза 4.

<u>Рекомендації з лікування атопічної екземи у дорослих</u>

Тяжкий ступінь (SCORAD>50 або стійка екзема)	Госпіталізація, системна імуносупресивна терапія, циклоспорин А[2], короткий курс пероральних глюкокортикостероїдів[2], дипілумаб[1,2], метотрексат[3], азатіоприн[3], мікофенолат мофетіл[3], ПУВА[1], алітретіноїн[1,3]
Середньотяжкий ступінь (SCORAD 25-50 або рецидивуюча екзема)	Проактивна терапія топічним такролімусом[2], або топічними глюкокортикостероїдами II або III групи[3], терапія вологими обгортаннями, УФ-терапія (УФВ 311 нм, УФА в середніх дозах), психосоматичне консультування, кліматична терапія

Легкий ступінь (SCORAD<25 або транзиторна екзема)	Реактивна терапія топічними глюкокортикостероїдами II групи[2] або іншими засобами в залежності від супутніх факторів: топічні інгібітори кальциневрину[2], антисептики, включаючи срібло[2], текстильні вироби з додаванням срібла[1]
Базисна терапія	Просвітницька робота, емолієнти, масла для ванн, елімінація клінічно значимих алергенів (особливо при підтвердженні їх ролі провокаційними тестами)

- В усіх фазах захворювання будь-які додаткові терапевтичні заходи можна розглянути
- Додавайте антисептики / антибіотики у випадку суперінфекції
- Перегляньте прихильність та діагноз при відсутності клінічного ефекту
- Зверніться до тексту рекомендацій для уточнення обмежень застосування, особливо щодо препаратів, позначених [1]
- Ліцензовані препарати позначені [2], неліцензовані, безрецептурні терапевтичні підходи - [3]

<u>Рекомендації з лікування атопічної екземи у дітей</u>

Тяжкий ступінь (SCORAD>50 або стійка екзема)	Госпіталізація, системна імуносупресивна терапія, циклоспорин А[2], метотрексат[3], азатіоприн[3], мікофенолат мофетіл[3]
Середньотяжкий ступінь (SCORAD 25-50 або рецидивуюча екзема)	Проактивна терапія топічним такролімусом[2], або топічними глюкокортикостероїдами II або III групи[3], терапія вологими обгортаннями, УФ-терапія (УФВ 311 нм), психосоматичне консультування, кліматична терапія
Легкий ступінь (SCORAD<25 або транзиторна екзема)	Реактивна терапія топічними глюкокортикостероїдами II групи[2] або іншими засобами в залежності від супутніх факторів: топічні інгібітори кальциневрину[2], антисептики, включаючи срібло, текстильні вироби з додаванням срібла[1]
Базисна терапія	Просвітницька робота, емолієнти, масла для ванн, елімінація клінічно значимих алергенів (особливо при підтвердженні провокаційними тестами)

- В усіх фазах захворювання будь-які додаткові терапевтичні заходи можна розглянути
- Додавайте антисептики / антибіотики у випадку суперінфекції
- Перегляньте прихильність та діагноз при відсутності клінічного ефекту
- Зверніться до тексту рекомендацій для уточнення обмежень застосування, особливо щодо препаратів, позначених [1]
- Ліцензовані препарати позначені [2], неліцензовані, безрецептурні терапевтичні підходи - [3]

Список використаних джерел:

1. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl. 1980;92:44-7.

2. Wuthrich 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 Investig Allergol Clin Immunol. 2003;13(1):1-5. Epub

2003/07/17.

3. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2016;30(5):729-47. Epub 2016/03/24.

4. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. Dermatology. 1993;186:23-31.

5. Kunz B, Oranje AP, Labreze 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(1):10-9. Epub 1997/01/01.

6. 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(8):1114-21. Epub 2011/03/19.

7. 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(9):1111-7. Epub 2012/08/01.

8. 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. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2012;26(9):1176-93. Epub 2012/07/21.

9. 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. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2012;26(8):1045-60. Epub 2012/07/19.

10. Werfel T, Aberer W, Augustin M, Biedermann T, Folster-Holst R, Friedrichs F, et al. [Atopic dermatitis: S2 guidelines]. J Dtsch Dermatol Ges. 2009;7 Suppl 1:S1-46. Neurodermitis S2-Leitlinie.

11. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health Technol Assess. 2000;4(37):1-191.

12. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2010;24(3):317-28. Epub 2009/09/08.

13. Eberlein-Konig B, Przybilla B, Kuhnl P, Pechak J, Gebefugi I, Kleinschmidt J, et al. Influence of airborne nitrogen dioxide or formaldehyde on parameters of skin function and cellular

activation in patients with atopic eczema and control subjects. The Journal of allergy and clinical immunology. 1998;101(1 Pt 1):141-3.

14. Huss-Marp J, Eberlein-Konig B, Breuer K, Mair S, Ansel A, Darsow U, et al. 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. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2006;36(3):338-45.

15. Kathuria P, Silverberg JI. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. Pediatr Allergy Immunol. 2016;27(5):478-85. Epub 2016/02/05.

16. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Kramer U, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(12):1331-7.

17. Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, et al. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. Nature immunology. 2017;18(1):64-73. Epub 2016/11/22.

18. Kramer U, Lemmen CH, Behrendt H, Link E, Schafer T, Gostomzyk J, et al. The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. Br J Dermatol. 2004;150(1):111-8.

19. Andersen YM, Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR, Skov L, Thyssen JP. Risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular death in patients with atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2016;138(1):310-2 e3. Epub 2016/03/15.

20. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2016;75(6):1119-25 e1. Epub 2016/08/21.

21. Schafer T, Bauer CP, Beyer K, Bufe A, Friedrichs F, Gieler U, et al. S3-Guideline on allergy prevention: 2014 update: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ). Allergo journal international. 2014;23(6):186-99. Epub 2014/01/01.

22. Werfel T, Allam JP, Biedermann T, Eyerich K, Gilles S, Guttman-Yassky E, et al. Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2016;138(2):336-49. Epub 2016/08/09.

23. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wuthrich B, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. Allergy. 2004;59(12):1318-25. Epub

2004/10/28.

24. Takai T, Ikeda S. Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. Allergol Int. 2011;60(1):25-35. Epub 2010/12/22.

25. Tan BB, Weald D, Strickland I, Friedmann PS. Double-blind controlled trial of effect of housedust- mite allergen avoidance on atopic dermatitis. Lancet. 1996;347(8993):15-8.

26. Ricci G, Patrizi A, Specchia F, Menna L, Bottau P, D'Angelo V, et al. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2000;143(2):379-84. Epub 2000/08/22.

27. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, Rushton L, Williams HC, Hewson DM, et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;1:CD008426. Epub 2015/01/20.

28. Fieten KB, Weststrate AC, van Zuuren EJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. Allergy. 2015;70(1):12-25. Epub 2014/08/19.

29. Kramer U, Weidinger S, Darsow U, Mohrenschlager 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(3):514-23.

30. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. The Journal of allergy and clinical immunology. 2015;136(1):96-103 e9. Epub 2015/06/06.

31. Flohr C, Yeo L. Atopic dermatitis and the hygiene hypothesis revisited. Curr Probl Dermatol. 2011;41:1-34. Epub 2011/05/18.

32. Pelucchi C, Galeone C, Bach JF, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. The Journal of allergy and clinical immunology. 2013;132(3):616-22 e7. Epub 2013/05/29.

33. Apfelbacher CJ, Diepgen TL, Schmitt J. Determinants of eczema: population-based cross-sectional study in Germany. Allergy. 2011;66(2):206-13. Epub 2010/09/02.

34. Lappalainen MH, Huttunen K, Roponen M, Remes S, Hirvonen MR, Pekkanen J. Exposure to dogs is associated with a decreased tumour necrosis factor-alpha-producing capacity in early life. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2010;40(10):1498- 506. Epub 2010/07/17.

35. Thorsteinsdottir S, Thyssen JP, Stokholm J, Vissing NH, Waage J, Bisgaard H. Domestic dog exposure at birth reduces the incidence of atopic dermatitis. Allergy. 2016;71(12):1736-44.

Epub 2016/07/08.

36. Kettleson EM, Adhikari A, Vesper S, Coombs K, Indugula R, Reponen T. Key determinants of the fungal and bacterial microbiomes in homes. Environ Res. 2015;138:130-5. Epub 2015/02/24.

37. Wollenberg A, Vogel S, Renner ED. [Vaccinations with atopic dermatitis and other chronic inflammatory skin diseases]. Hautarzt. 2010;61(11):985-93; quiz 94. Epub 2010/10/23. Impfungen bei Neurodermitis und anderen chronisch entzundlichen Hauterkrankungen.

38. Wollenberg A, Engler R. Smallpox, vaccination and adverse reactions to smallpox vaccine. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004;4:271-5.

39. Darsow U, Sbornik M, Rombold S, Katzer K, von Sonnenburg F, Behrendt H, et al. Long-term safety of replication-defective smallpox vaccine (MVA-BN) in atopic eczema and allergic rhinitis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2016;30(11):1971-7. Epub 2016/10/25.

40. Thomas KS, Bradshaw LE, Sach TH, Batchelor JM, Lawton S, Harrison EF, et al. UK Dermatology Clinical Trials Network's CLOTHES Trial Team. Silk garments plus standard care compared with standard care for treating eczema in children: A randomised, controlled, observer-blind, pragmatic trial (CLOTHES Trial). PLoS Med. 2017;14(4):e1002280.

41. Dinkloh A, Worm M, Geier J, Schnuch A, Wollenberg A. Contact sensitization in patients with suspected cosmetic intolerance: results of the IVDK 2006-2011. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2015 29:1071-81.

42. Diepgen TL, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI, editors. Handbook of Occupational Dermatology. Berlin, Germany: Springer; 2000. p. 3-16.

43. Thyssen JP, Linneberg A, Engkilde K, Menne T, Johansen JD. Contact sensitization to common haptens is associated with atopic dermatitis: new insight. Br J Dermatol. 2012;166(6):1255-61. Epub 2012/01/31.

44. 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(4):441-6.

45. Briot A, Deraison C, Lacroix M, Bonnart C, Robin A, Besson C, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. J Exp Med. 2009;206(5):1135-47.

46. Ryan C, Shaw RE, Cockerell CJ, Hand S, Ghali FE. Novel sodium hypochlorite cleanser shows clinical response and excellent acceptability in the treatment of atopic dermatitis. Pediatric

dermatology. 2013;30(3):308-15. Epub 2013/04/27.

47. Wong SM, Ng TG, Baba R. Efficacy and safety of sodium hypochlorite (bleach) baths in patients with moderate to severe atopic dermatitis in Malaysia. J Dermatol. 2013;40(11):874-80. Epub 2013/10/12.

48. Huang JT, Abrams M, Tlougan B, Rademaker A, Paller AS. Treatment of Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. Pediatrics. 2009;123(5):e808-14. Epub 2009/05/01.

49. Hon KL, Tsang YC, Lee VW, Pong NH, Ha G, Lee ST, et al. Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce Staphylococcus aureus colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial. The Journal of dermatological treatment. 2016;27(2):156- 62. Epub 2015/08/14.

50. Ludwig G. [On the topical effect of sea water tub-baths with and without addition of an oil emulsion]. Z Haut Geschlechtskr. 1968;43(16):683-8. Uber Lokalwirkungen von Meerwasser-Wannenbadern mit und ohne Zusatz einer Ol-Emulsion.

51. Hlela C, Lunjani N, Gumedze F, Kakande B, Khumalo NP. Affordable moisturisers are effective in atopic eczema: A randomised controlled trial. S Afr Med J. 2015;105(9):780-4. Epub 2015/10/03.

52. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. Immunology and allergy clinics of North America. 2010;30(3):351-68. Epub 2010/07/31.

53. Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis - all you can do from the outside. Br J Dermatol. 2014;170 Suppl 1:19-24. Epub 2014/04/12.

54. 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.

55. Loden M, Andersson AC, Anderson C, Bergbrant IM, Frodin T, Ohman H, et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. Acta dermato- venereologica. 2002;82(1):45-7.

56. Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. Pediatric dermatology. 2009;26(3):273-8.

57. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, Avon Longitudinal Study of P, Children Study T. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. The New England journal of medicine. 2003;348(11):977-85.

58. Boussault P, Léauté-Labrèze C, Saubusse E, Maurice-Tison S, Perromat M, Roul S, et al.

Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. . Allergy. 2007;62:1251-6.

59. Boyd AS. Ichthammol revisited. International journal of dermatology. 2010;49(7):757-60. Epub 2010/07/14.

60. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. The Journal of allergy and clinical immunology. 2003;112(4):667-74. Epub 2003/10/18.

61. Mandeau A, Aries MF, Boe JF, Brenk M, Crebassa-Trigueros V, Vaissiere C, et al. Rhealba(R) oat plantlet extract: evidence of protein-free content and assessment of regulatory activity on immune inflammatory mediators. Planta medica. 2011;77(9):900-6. Epub 2011/01/18.

62. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gramnegative bacterium Vitreoscilla filiformis lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical study. Br J Dermatol. 2008 159:1357-63.

63. Bianchi P, Theunis J, Casas C, Villeneuve C, Patrizi A, Phulpin C, et al. Effects of a New Emollient- Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis. Pediatric dermatology. 2016;33(2):165-71. Epub 2016/03/24.

64. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissiere C, Delga H, Caruana A, Leveque M, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Aquaphilus dolomiae extract on in vitro models. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2016;9:421-34. Epub 2016/11/24.

65. Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, Fanchon C, Martin R, Rousset F, et al. A new Vitreoscilla filiformis extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2013;6:191-6. Epub 2013/09/17.

66. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, Girolomoni G. A cream based on Aquaphilus dolomiae extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. European journal of dermatology : EJD. 2017;27(3):317-8. Epub 2017/04/18. A cream based on Aquaphilus dolomiae extracts alleviates non- histaminergic pruritus in humans.

67. Boralevi F, Saint Aroman M, Delarue A, Raudsepp H, Kaszuba A, Bylaite M, et al. Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2014;28(11):1456-62. Epub 2013/11/26.

68. Angelova-Fischer I, Neufang G, Jung K, Fischer TW, Zillikens D. A randomized,

investigator-blinded efficacy assessment study of stand-alone emollient use in mild to moderately severe atopic dermatitis flares. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2014;28 Suppl 3:9-15. Epub 2014/04/08.

69. 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(5):531-7. Epub 2011/05/03.

70. 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(6):308-15.

71. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. The Journal of allergy and clinical immunology. 2014;134(4):818-23. Epub 2014/10/06.

72. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2014;134(4):824-30 e6. Epub 2014/10/06.

73. 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.

74. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2008;22(1):73-82.

75. Akerstrom U, Reitamo S, Langeland T, Berg M, Rustad L, Korhonen L, et al. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. Acta dermato-venereologica. 2015;95(5):587-92.

76. Mengeaud V, Phulpin C, Bacquey A, Boralevi F, Schmitt AM, Taieb A. An innovative oat-based sterile emollient cream in the maintenance therapy of childhood atopic dermatitis. Pediatric dermatology. 2015;32(2):208-15. Epub 2014/12/23.

77. Eigenmann P, Sicherer S, Borkowski T, Cohen B, Sampson H. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics. 1998;101:E8.

78. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. The Journal of allergy and clinical immunology. 1999;104(3 Pt 2):S114-22. Epub 1999/09/14.

79. 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;59:988-94

80. 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. The Journal of allergy and clinical immunology. 1999;104(2 Pt 1):466-72. Epub 1999/08/19.

81. Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2004;34(5):817-24.

82. Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. Clin Dermatol. 2003;21(3):183-92. Epub 2003/06/05.

83. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. Allergy. 2007;62(7):723-8.

84. Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)-- a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. Allergy. 2000;55(3):281-5. Epub 2001/02/07.

85. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance 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;61:1377-84.

86. 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 Suppl 14:37-40.

87. Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2001;107:548-53.

88. Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. Clin Exp Dermatol. 2000;25(7):544-51.

89. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014;69(8):1008-25. Epub 2014/06/10.

90. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 2004;59(7):690-7.

Epub 2004/06/08.

91. Bath-Hextall F, Delamere F, Williams H. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children systematic review. Allergy. 2009;64:258-64.

92. 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(3):391-404. Epub 2004/02/28.

93. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. The New England journal of medicine. 2015;372(9):803-13. Epub 2015/02/24.

94. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. The New England journal of medicine. 2016;374(18):1733-43. Epub 2016/03/05.

95. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy. 2014;69(5):590-601. Epub 2014/04/05.

96. Roduit C, Frei R, Loss G, Buchele G, Weber J, Depner M, et al. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. The Journal of allergy and clinical immunology. 2012;130(1):130-6 e5. Epub 2012/04/24.

97. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2000;30(11):1604-10. Epub 2000/11/09.

98. Folster-Holst R, Müller F, Schnopp N, Abeck D, Kreiselmaier I, Lenz T, et al. Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants with moderate to severe atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2006;155:1256-61.

99. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2003;111(2):389-95. Epub 2003/02/18.

100. Gruber C. Probiotics and prebiotics in allergy prevention and treatment: future prospects. Expert review of clinical immunology. 2012;8(1):17-9. Epub 2011/12/14.

101. Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nunez JJ, Terracciano L, et al. Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. The Journal of allergy and clinical immunology. 2015;136(4):952-61. Epub

2015/06/06.

102. 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(1):56-9.

103. Gonzalez-Lopez G, Ceballos-Rodriguez RM, Gonzalez-Lopez JJ, Feito Rodriguez M, Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and metaanalysis. Br J Dermatol. 2016. Epub 2016/11/20.

104. Kohn LL, Kang Y, Antaya RJ. A randomized, controlled trial comparing topical steroid application to wet versus dry skin in children with atopic dermatitis (AD). J Am Acad Dermatol. 2016. Epub 2016/06/05.

105. Janmohamed SR, Oranje AP, Devillers AC, Rizopoulos D, van Praag MC, Van Gysel D, et al. The proactive wet-wrap method with diluted corticosteroids versus emollients in children with atopic dermatitis: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2014.

106. Wollenberg A, Frank R, Kroth J, al. e. Proactive therapy of atopic eczema - an evidence-based concept with a behavioral background. J Dtsch Dermatol Ges 2009. 2009;7: 117-21.

107. Wollenberg A, Bieber T. Proactive therapy of atopic dermatitis--an emerging concept. Allergy. 2009;64(2):276-8.

108. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. Ann Dermatol. 2012;24(3):253-60. Epub 2012/08/11.

109. 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(3):528-37.

110. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, Livden JK, Van Hooteghem 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.

111. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic DermatitisStudy Group. Br J Dermatol. 1999;140(6):1114-21.

112. Peserico A, Stadtler 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.

113. Niedner R. Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. Hautarzt. 2001;52:1062-71.

114. Walsh P, Aeling JL, Huff L, Weston WL. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. J Am Acad Dermatol. 1993;29(3):501-3.

115. Queille C, Pommarede R, Saurat JH. Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood. Pediatric dermatology. 1984;1(3):246-53.

116. Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. Clin Dermatol. 2003;21(3):193-200.

117. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF, Jr., Sampson HA, Weiss ST, et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. Pediatrics. 2003;111(3):608-16.

118. Haeck IM, Rouwen TJ, Timmer-de Mik L, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataracts. J Am Acad Dermatol. 2011;64(2):275-81.

119. Barnes L, Kaya G, Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. Drug Saf. 2015;38(5):493-509.

120. Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(10):CD007346.

121. van Velsen SG, De Roos MP, Haeck IM, Sparidans RW, Bruijnzeel-Koomen CA. The potency of clobetasol propionate: serum levels of clobetasol propionate and adrenal function during therapy with 0.05% clobetasol propionate in patients with severe atopic dermatitis. The Journal of dermatological treatment. 2012;23(1):16-20.

122. Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, Nedorost ST, Lio PA, Paller AS, et al. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. J Am Acad Dermatol. 2015;72(3):541-9 e2.

123. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. Br J Dermatol. 2011;165(4):808-14.

124. Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Topical Corticosteroid Phobia among Parents of Children with Atopic Eczema in Korea. Ann Dermatol. 2015;27(5):499-506.

125. Müller SM, Tomaschett D, Euler S, Vogt DR, Herzog L, Itin P. Topical Corticosteroid Concerns in Dermatological Outpatients: A Cross-Sectional and Interventional Study. Dermatology. 2016;232(4):444-52.

126. Meurer M, Eichenfield LF, Ho V, Potter PC, Werfel T, Hultsch T. Addition of pimecrolimus cream 1% to a topical corticosteroid treatment regimen in paediatric patients with severe atopic

dermatitis: a randomized, double-blind trial. The Journal of dermatological treatment. 2010;21(3):157-66.

127. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, Rubins A, Dobozy A, Bos J, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. The New England journal of medicine. 1997;337:816-21.

128. 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;134:805-9.

129. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. Arch Dermatol. 2000;136(8):999-1006. Epub 2000/08/05.

130. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Junger M, Brautigam M, et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. Dermatology. 2002;205(3):271-7.

131. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. Allergy. 2008;63(6):742-50.

132. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, 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(6):1348-56.

133. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2002;109:547-55.

134. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. The Cochrane database of systematic reviews. 2015(7):CD009864. Epub 2015/07/02.

135. 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. The Journal of dermatological treatment. 2010;21(3):144-56.

136. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 2002;109(3):539-46.

137. 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(9):1184-6.

138. Reitamo S, Mandelin J, Rubins A, Remitz A, Makela M, Cirule K, et al. The pharmacokinetics of tacrolimus after first and repeated dosing with 0.03% ointment in infants with atopic dermatitis. International journal of dermatology. 2009;48(4):348-55.

139. 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(2):155-62.

140. 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.

141. Reitamo S, Rustin M, Harper J, Kalimo K, Rubins A, Cambazard F, 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(4):942-51.

142. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML, Zhu X, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. Pediatrics. 2015;135(4):597-606. Epub 2015/03/25.

143. Wollenberg A, Sidhu MK, Odeyemi I, Dorsch B, Koehne-Volland R, Schaff M, et al. Economic evaluation of maintenance treatment with tacrolimus 0.1% ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2008;159(6):1322-30. Epub 2008/09/11.

144. 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. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2010;24(9):1040-6.

145. Healy E, Bentley A, Fidler C, Chambers C. Cost-effectiveness of tacrolimus ointment in adults and children with moderate and severe atopic dermatitis: twice-weekly maintenance treatment vs. standard twice-daily reactive treatment of exacerbations from a third party payer (U.K. National Health Service) perspective. Br J Dermatol. 2011;164(2):387-95.

146. Mandelin JM, Remitz A, Virtanen HM, Malmberg LP, Haahtela T, Reitamo S. A 10-year open followup of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. The Journal of dermatological treatment. 2010;21(3):167-70.

147. Bornhövd EC, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Immunomodulatory macrolactams for topical treatment of inflammatory skin diseases. Curr Opin Investig Drugs. 2002;3:708-12.

148. Lübbe J, Pournaras CC, Saurat JH. Eczema herpeticum during treatment of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. Dermatology. 2000;201(3):249-51.

149. Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. European journal of dermatology : EJD. 2004;14(1):73-4.

150. 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(1 Pt 1):e2.

151. Lubbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol. 2003;4(9):641- 54.

152. Bornhovd E, Wollenberg A. Topische Immunmodulatoren zur Ekzembehandlung. Allergo J 2003;12:456-62.

153. Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, Cambazard F, Bieber T, Folster-Holst R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2005;152(6):1282-9.

154. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkko P, Elg P, et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: Results of a single-center randomized trial. J Invest Dermatol. 1998;111:396-8.

155. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, 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;144:507-13.

156. Legendre L, Barnetche T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2015;72(6):992-1002.

157. Ring J, Barker J, Behrendt H, Braathen L, Darsow U, Dubertret L, et al. Review of the potential photo-cocarcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2005;19(6):663-71.

158. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. Dermatology. 2007;214(4):289-95.

159. Thaci D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. Clin Dermatol. 2010;28(1):52-6. Epub 2010/01/20.

160. Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad OJ, Wan J, Raimondo D, Bilker WB. Association Between Malignancy and Topical Use of Pimecrolimus. JAMA Dermatol. 2015;151(6):594-9.

161. Deleuran M, Vestergaard C, V0lund A, Thestrup-Pedersen K. Topical Calcineurin

Inhibitors, Topical Glucocorticoids and Cancer in Children: A Nationwide Study. Acta dermato-venereologica. 2016 96(6):834- 5.

162. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. J Am Acad Dermatol. 2016;75(3):494-503 e4. Epub 2016/07/16.

163. Stein Gold LF, Spelman L, Spellman MC, Hughes MH, Zane LT. A Phase 2, Randomized, Controlled, Dose-Ranging Study Evaluating Crisaborole Topical Ointment, 0.5% and 2% in Adolescents With Mild to Moderate Atopic Dermatitis. J Drugs Dermatol. 2015;14(12):1394-9. Epub 2015/12/15.

164. Hanifin JM, Ellis CN, Frieden IJ, Fölster-Holst R, Stein Gold LF, Secci A, et al. OPA-15406, a novel, topical, nonsteroidal, selective phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor, in the treatment of adult and adolescent patients with mild to moderate atopic dermatitis (AD): A phase-II randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol. 2016 75:297-305.

165. Ohba F, Matsuki S, Imayama S, Matsuguma K, Hojo S, Nomoto M, et al. Efficacy of a novel phosphodiesterase inhibitor, E6005, in patients with atopic dermatitis: An investigator-blinded, vehicle- controlled study. The Journal of dermatological treatment. 2016;27(5):467-72.

166. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. Br J Dermatol. 2016 175(5):902-11.

167. Patrizi A, Savoia F, Giacomini F, Tabanelli M, Gurioli C. The effect of summer holidays and sun exposure on atopic dermatitis. G Ital Dermatol Venereol. 2009;144(4):463-6.

168. Legat FJ, Wolf P. Cutaneous sensory nerves: mediators of phototherapeutic effects? Front Biosci (Landmark Ed). 2009;14:4921-31.

169. Gambichler T, Kreuter A, Tomi NS, Othlinghaus N, Altmeyer P, Skrygan M. Gene expression of cytokines in atopic eczema before and after ultraviolet A1 phototherapy. Br J Dermatol. 2008;158(5):1117- 20. Epub 2008/03/28.

170. Dotterud LK, Wilsgaard T, Vorland LH, Falk ES. The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls. Int J Circumpolar Health. 2008;67(2-3):254-60. Epub 2008/09/05.

171. Hong SP, Kim MJ, Jung MY, Jeon H, Goo J, Ahn SK, et al. Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement. J Invest Dermatol. 2008;128(12):2880-7. Epub 2008/06/27.

172. Vahavihu K, Ylianttila L, Salmelin R, Lamberg-Allardt C, Viljakainen H, Tuohimaa P, et al.

Heliotherapy improves vitamin D balance and atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2008;158(6):1323-8.

173. Morita A, Krutmann J. Ultraviolet A radiation-induced apoptosis. Methods Enzymol. 2000;319:302- 9.

174. Morita A, Werfel T, Stege H, Ahrens C, Karmann K, Grewe M, et al. Evidence that singlet oxygen- induced human T helper cell apoptosis is the basic mechanism of ultraviolet-A radiation phototherapy. J Exp Med. 1997;186(10):1763-8.

175. Grabbe J, Welker P, Humke S, Grewe M, Schopf E, Henz BM, et al. High-dose ultraviolet A1 (UVA1), but not UVA/UVB therapy, decreases IgE-binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema. J Invest Dermatol. 1996;107(3):419-22.

176. Grewe M, Gyufko K, Krutmann J. Interleukin-10 production by cultured human keratinocytes: regulation by ultraviolet B and ultraviolet A1 radiation. J Invest Dermatol. 1995;104(1):3-6.

177. Harari M, Shani J, Seidl V, Hristakieva E. Climatotherapy of atopic dermatitis at the Dead Sea: demographic evaluation and cost-effectiveness. International journal of dermatology. 2000;39(1):59-69.

178. Vocks E, Borelli S, Rakoski J. Climatotherapy in atopic dermatitis. Allergologie. 1994;17:208-13.

179. Larko O, Swanbeck G. Is UVB treatment of psoriasis safe? A study of extensively UVB-treated psoriasis patients compared with a matched control group. Acta dermato-venereologica. 1982;62(6):507- 12.

180. Weischer M, Blum A, Eberhard F, Rocken M, Berneburg M. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. Acta dermato-venereologica. 2004;84(5):370-4.

181. Becker D, Langer E, Seemann M, Seemann G, Fell I, Saloga J, et al. Clinical efficacy of blue light full body irradiation as treatment option for severe atopic dermatitis. PLoS One. 2011;6(6):e20566. Epub 2011/06/21.

182. Mavilia L, Mori M, Rossi R, Campolmi P, Puglisi Guerra A, Lotti T. 308 nm monochromatic excimer light in dermatology: personal experience and review of the literature. G Ital Dermatol Venereol. 2008;143(5):329-37. Epub 2008/10/04.

183. Wollenschlager 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(11):898-906. UVB-308-nm- (NUVB-)Therapie mittels Excimer-Laser bei atopischer

Dermatitis und weiteren inflammatorischen Dermatosen.

184. Syed S, Weibel L, Kennedy H, Harper JI. A pilot study showing pulsed-dye laser treatment improves localized areas of chronic atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol. 2008;33(3):243-8.

185. Diffey BL, Farr PM, Oakley AM. Quantitative studies on UVA-induced erythema in human skin. Br J Dermatol. 1987;117(1):57-66.

186. Gilchrest BA, Soter NA, Hawk JL, Barr RM, Black AK, Hensby CN, et al. Histologic changes associated with ultraviolet A--induced erythema in normal human skin. J Am Acad Dermatol. 1983;9(2):213-9.

187. Dittmar HC, Pflieger D, Schopf E, Simon JC. [UVA1 phototherapy. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis]. Hautarzt. 2001;52(5):423-7. UVA1-Phototherapie. Pilotstudie zur Dosisfindung bei der bei akut exazerbierten atopischen Dermatitis.

188. von Kobyletzki G, Pieck C, Hoffmann K, Freitag M, Altmeyer P. Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 1999;41(6):931-7.

189. Kowalzick L. UVA1 for atopic dermatitis: medium dose superior to low dose. J Am Acad Dermatol. 2001;44(3):548.

190. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Honigsmann H, Tanew A. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2001;45(4):503- 7.

191. 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(6):685-8.

192. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, Holland-Letz T, Boms S, Skrygan M, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. Br J Dermatol. 2009;160(3):652-8. Epub 2009/01/06.

193. Pugashetti R, Lim HW, Koo J. Broadband UVB revisited: is the narrowband UVB fad limiting our therapeutic options? The Journal of dermatological treatment. 2010;21(6):326-30.

194. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski JC. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology :
JEADV. 2013;27(2):e239-42.

195. 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(1-3):326-31.

196. Kamata Y, Tominaga M, Takamori K. Itch in Atopic Dermatitis Management. Curr Probl Dermatol. 2016;50:86-93.

197. Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB, Jr. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. Acta dermato-venereologica. 2012;92(5):455-61.

198. Herzog JL, Solomon JA, Draelos Z, Fleischer A, Jr., Stough D, Wolf DI, et al. A randomized, doubleblind, vehicle-controlled crossover study to determine the anti-pruritic efficacy, safety and local dermal tolerability of a topical formulation (srd174 cream) of the long-acting opiod antagonist nalmefene in subjects with atopic dermatitis. J Drugs Dermatol. 2011;10(8):853-60.

199. 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;33:33-8.

200. Hauss H, Proppe A, Matthies C. Vergleichende Untersuchungen zu Behandlung von trockener, juckender Haut mit einer Zubreitung aus Harnstoff und Polidocanol sowie mit einer Linolsäure-haltigen Fettcreme. Ergebnisse aus der Praxis. Dermatosen Beruf Umwelt. 1993;41:184-8.

201. 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(4):183- 90.

202. Weisshaar E, Heyer G, Forster C, Handwerker HO. Effect of topical capsaicin on the cutaneous reactions and itching to histamine in atopic eczema compared to healthy skin. Arch Dermatol Res. 1998;290(6):306-11.

203. Reimann S, Luger T, Metze D. [Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain]. Hautarzt. 2000;51(3):164-72. Topische Anwendung von Capsaicin in der Dermatologie zur Therapie von Juckreiz und Schmerz.

204. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. Br J Dermatol. 2014;170(3):501-13.

205. 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(6666):96.

206. Henz BM, Metzenauer P, O'Keefe E, Zuberbier T. Differential effects of new-generation H1-receptor antagonists in pruritic dermatoses. Allergy. 1998;53(2):180-3.

207. 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(1):22-6.

208. La Rosa M, Ranno C, Musarra I, Guglielmo F, Corrias A, Bellanti JA. Double-blind study of cetirizine in atopic eczema in children. Ann Allergy. 1994;73:117-22.

209. Wahlgren CF, Hagermark O, Bergstrom R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1990;122(4):545-51.

210. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiezdziski Z, et al. 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(1):40-5.

211. 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(2):127-33.

212. 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.

213. 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(2):127-34.

214. van Zuuren EJ, Apfelbacher CJ, Fedorowicz Z, Jupiter A, Matterne U, Weisshaar E. No high level evidence to support the use of oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema: a summary of a Cochrane systematic review. Syst Rev. 2014;3:25.

215. 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.

216. Simons FE, Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study G. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18(6):535-42.

217. Simons FE. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. The Journal of allergy and clinical immunology. 1999;104(2 Pt 1):433-40. Epub 1999/08/19.

218. 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(1):135-6.

219. Burch JR, Harrison PV. Opiates, sleep and itch. Clin Exp Dermatol. 1988;13(6):418-9.

220. Banerji D, Fox R, Seleznick M, Lockey R. Controlled antipruritic trial of nalmefene in chronic urticaria and atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology. 1988;81:81: 252.

221. 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(4):533-9.

222. Malekzad F, Arbabi M, Mohtasham N, Toosi P, Jaberian M, Mohajer M, et al. Efficacy of oral naltrexone on pruritus in atopic eczema: a double-blind, placebo-controlled study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2009;23(8):948-50.

223. Stander S, Bockenholt B, Schurmeyer-Horst F, Weishaupt C, Heuft G, Luger TA, et al. Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. Acta dermato-venereologica. 2009;89(1):45-51

Асоціація дитячих алергологів України

МСА
УКРАЇНА