EURÓPAI IRÁNYELVFEJLESZTÉSI KÖZPONT

CHARITÉ d:EBM

Európai Dermatológiai Fórum

EUROGUIDERM

IRÁNYELVEK AZ ATÓPIÁS EKCÉMA KEZELÉSÉBEN

Az útmutató az European Dermatology Forum (EDF) ajánlása alapján, az European Academy of Dermato-Venereology

(EADV) és az European Federation of Allergy (EFA) támogató részvételével készült

A magyarországi viszonyokra adaptáló szakértői testület tagjai:

Dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna, Dr. Gáspár Krisztián, Dr. Gyulai Rolland, Dr. Holló Péter, Dr. Kemény Lajos, Dr. Kinyó Ágnes, Dr. Pónyai Györgyi, Dr. Sárdy Miklós, Dr. Szalai Zsuzsanna, Dr. Szegedi Andrea, Dr. Wikonkál Norbert

A fordítást szakmailag lektorálta:
dr. Gáspár Krisztián

A Wollenberg, B Arents, N Aszódi, G Avila, Valle, S Barbarot, T Bieber, H A Brough, P Calzavara Pinton, S Christen-Zäch, M Deleuran, M Dittmann, C Dressler, A-H Fink-Wagner, N Fosse, K Gáspár, L Gerbens, U Gieler, G Girolomoni, S Gregoriou, M Kinberger, C G Mortz, A Nast, U Nygaard, M Redding, E M Rehbinder, J Ring, M Rossi, E Serra-Baldrich, D Simon, Z Z Szalai, J Szepietowski, A Torrelo, T Werfel, C Floh

Hivatkozás: www.edf.one/home/Guidelines/EuroGuiDerm-2022.html

EUROGUIDERM

IRÁNYELV ATÓPIÁS EKCÉMÁBAN

Előszó

Az Európai Bőrgyógyászati Fórum (European Dermatology Forum, EDF) már évek óta elkötelezett a szakmai irányvonalak fejlesztése irányában, s működésének erőforrásait jelentős részben erre a célra fordítja. A néhány hónapja megjelent atopiás dermatitis szakmai irányvonal is az EDF kezdeményezésére és támogatásával született meg. Ezt a művet minden gyakorló bőrgyógyász figyelmébe ajánlom nem csak mint az EDF elnökségi bizottságának tagja, hanem azért is, mert egy olyan részletesen, gondosan és körültekintően megírt irányvonalról van szó, amelynek ajánlásait követve -- megfelelő betegbiztonság mellett -- a betegek bőrtüneteinek, panaszainak, sőt életminőségüknek javulását is elérhetjük. Aki elolvassa és alkalmazza e szakmai irányvonalat, annak számára könnyűvé válik még a terápiarezisztens atopiás dermatitis kezelése is, és biztos lehet benne, hogy az ezen elvek szerint kezelt betegek örömmel és elégedetten járnak majd hozzá kontroll vizsgálatokra.

Prof. Dr. Sárdy Miklós

Csaknem tíz év telt el azóta, hogy az atopiás dermatitis (AD) diagnosztizálását, kezelését és gondozását koordináló európai szakmai szervezetek közös irányelvben foglalták össze a betegség ellátására vonatkozó legfontosabb tudnivalókat. Az elmúlt tíz év jelentős áttörést hozott a súlyos AD ellátásában: megjelent és a napi gyakorlat részévé vált számos új, minden korábbinál hatékonyabb (és eddigi tapasztalataink alapján biztonságosabb) terápia. Az új szerek mellett számos területen bővültek ismereteink a már meglévő, korábban is sikerrel alkalmazott készítményekkel kapcsolatban is. Az Euroguiderm által készített új, aktualizált irányelv mindezen ismereteket foglalja össze rendkívül jól áttekinthető, a gyakorló orvos számára a napi munka során is használható formában. Az irányelv részletes tájékoztatást ad az emolliens terápiától a lokális és szisztémás kezeléseken át a komplementer medicína és a pszichodermatológa nyújtotta lehetőségekig. A megértést és a gyors tájékozódást nagymértékben megkönnyítik a színkódolt ábrák és táblázatok. Az irányelvet hazai bőrgyógyászati szakértői csoport fordította le és adaptálta a magyarországi viszonyokra, melyet a Magyar Dermatológiai Társulat ajánlásával, a Sanofi támogatásával a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle különszámaként adunk közre.

Prof. Dr. Gyulai Rolland
MDT elnök

A kékkel szedett mondatok a magyarországi adaptáló szakmai testület kiegészítései a hazai viszonyokra vonatkoztatva.

Tartalomjegyzék

I. Alkalmazásra vonatkozó megjegyzések / Szerzői jogok lemondása 5
II. Kísérő dokumentumok 5
III. Finanszírozási (standard) nyilatkozat 5
IV. Az irányelv hatálya és céljának meghatározása 5
V. Az irányelvben tárgyalt populáció és egészségügyi kérdések 6
VI. Az irányelv célzott felhasználói 6
VII. A kezelés formái és céljai 6
VIII. Módszertani rész 7
IX. Ajánlások 14
X. Az irányelv és ajánlásai 22
1. A betegek szempontjai 22
2. Alap emolliensek és hidratáló szerek 25
2.1. Tisztálkodás és fürdés 27
2.2. Emolliens terápia 28
3. Gyulladáscsökkentő kezelés 31
3.1. Lokális kortikoszteroidok 33
3.2. Lokális kalcineurin gátlók 36
3.3. Lokális foszfodiészteráz-4 gátlók 39
3.4. Várható új lokális kezelések 39
4. Antimikrobiális kezelés 40
4.1. Antibakteriális kezelés 40
4.2. Antivirális kezelés 42
4.3. Antifungális kezelés 43
5. Viszketés elleni kezelés 44
5.1. A gyulladáscsökkentő kezelés viszketés elleni hatása 44
5.2. Prurigo elleni kezelés 45
6. Fototerápia és fotokemoterápia 48
6.1. Különböző foto(kemo)terápiás módszerek hatékonysága klinikai vizsgálatokban 50
6.2. Különböző foto(kemo)terápiás módszerek biztonságossága klinikai vizsgálatokban 52
7. Bevezetés a szisztémás kezelésbe 53

8. Hagyományos szisztémás gyógyszerek 55
8.1. Azatioprin 55
8.2. Ciklosporin 58
8.3. Szisztémás glükokortikoidok 61
8.4. Metotrexát 63
8.5. Mikofenolát mofetil 65
9. Biológiai szerek 67
9.1. Dupilumab 67
9.2. Lebrikizumab 70
9.3. Nemolizumab 71
9.4. Omalizumab 73
9.5. Tralokinumab 75
10. JAK-gátlók 77
10.1. Abrocitinib 77
10.2. Baricitinib 79
10.3. Upadacitinib 81
11. Egyéb szisztémás kezelés 83
11.1. Alitretinoin 83
11.2. H4R-gátló antihisztaminok 84
11.3. Régen alkalmazott kezelések 85
12. Elkerülési technikák atópiás ekcémában 86
13. Étrendi beavatkozások atópiás ekcémában 89
14. Allergénspecifikus immunterápia 95
15. Komplementer medicina 97
16. Pszichológiai és edukációs lehetőségek 101
17. Terhesség, szoptatás, várandósság tervezése 104
17.1. Terhes nők 104
17.2. Különleges megfontolások szoptató nők számára 108
17.3. Gyermekvállalást tervező szülők 109
18. Gyermek- és serdülőkorú betegeket érintő megfontolások 110
19. Foglalkozási szempontok 112
XI. Erősségek és korlátok 117
XII. Irodalomjegyzék 118

I. Alkalmazásra vonatkozó megjegyzések / A szerzői jogok lemondása

Az EuroGuiDerm Atópiás Ekcéma Irányelvét az EuroGuiDerm módszertani kézikönyv *1.3-as verziója* szerint fejlesztették, amely megtalálható az Európai Dermatológiai Fórum (EDF) honlapján, az „EuroGuiDerm/EDF Guidelines" alpontban https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html.

Ezt a dokumentumot a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 (CC BY NC) licensz védi.

II. Kísérő dokumentumok

- Módszertani jelentés
- Evidencia jelentés
- Megvalósítási diasor
- Közlemények

III. Finanszírozási (standard) nyilatkozat

A jelen EuroGuiDerm irányelv fejlesztéséhez az EuroGuiDerm Irányelvfejlesztési Központ biztosította a forrásokat. A szükséges összeg előteremtéséért az Európai Dermatológiai Fórum felelős, amely a teljes beérkezett összeget egyetlen számlán tárolja. Az EuroGuiDerm csapata nem vesz részt a források előteremtésében, illetve abban a döntésben sem, hogy melyik irányelv (GL) vagy konszenzusnyilatkozat (CS) fejlesztése részesüljön finanszírozásban. A finanszírozható GL/CS kiválasztásáról az EuroGuiDerm Igazgatótanácsa független döntést hoz. Sem az EDF, sem az EuroGuiDerm-et támogató egyéb testület nem vesz részt soha az irányelv fejlesztésében, és nem szólhat bele az irányelv tartalmába vagy abba, hogy az mire helyezi a hangsúlyt.

IV. Az irányelv hatálya és céljának meghatározása

Az irányelv célja útmutatás biztosítása bármely súlyosságú és korcsoportú atópiás ekcémás (AE) beteg ellátásához és kezeléséhez. A hatályosságot meghatározó dokumentum értelmében az irányelv céljai a következők:

- Ajánlások és kezelési algoritmusok létrehozása az atópiás ekcéma helyi kezelésére, fototerápiájára, valamint új és már megalapozott sziszémás kezeléseire vonatkozóan, a legfrissebb bizonyítékok alapján.
- Útmutatás biztosítása az AE-s betegek ellátásához terhesség esetén, valamint allergiás és egyéb társbetegségek megjelenésekor.

V. Az irányelvben tárgyalt populáció és egészségügyi kérdések

A célpopulációt változatos életkorú AE-s betegek adják. Az AE-vel kapcsolatos legfontosabb egészségügyi kérdések (nemtől, etnikai hovatartozástól vagy társadalmi nemtől függetlenül) a következők:

- Mi az optimális kezelés a betegek szükségleteit illetően, figyelembe véve a különböző kezelési módok hatásosságát, biztonságosságát/tolerálhatóságát és a társbetegségeket?
- Hogyan lehet a kiválasztott kezelési módszert a legjobban végrehajtani és monitorozni?

Amennyiben lehetséges és megvalósítható, az ajánlások bizonyítékokon alapulnak, figyelembe véve a szigorú metodikával végzett, módszeres evidenciaszintézis eredményeit, valamint a szakértői csoport gyakorlati tapasztalatait.

VI. Az irányelv célzott felhasználói

Ezt az irányelvet orvosok – különösen bőrgyógyászok, gyermekorvosok, allergológusok, háziorvosok és más, AE-s betegek gondozásában szerepet vállaló szakemberek – számára fejlesztették. Emellett a betegek és gondozóik is megbízható információkhoz és tanácsokhoz juthatnak a bizonyítékokon alapuló terápiás lehetőségek kapcsán.

VII. A kezelés formái és céljai

Terminológia	Meghatározás
Akut fellángolás	Az AE jeleinek és tüneteinek klinikailag szignifikáns rosszabbodása, amely terápiás beavatkozást igényel.
Akut beavatkozás	Az akut fellángolásokat célzó, jellemzően néhány nap alatt terápiás választ eredményező kezelések (ellentétben a „fenntartó kezeléssel”).
Rövid távú	Klinikai vizsgálatokban legfeljebb 16 hetes kezelésre vonatkozik.
Reaktív	A betegség súlyosságában bekövetkező, szemmel látható változáskor – különösen a betegség fellángolásaira – indított kezdő, vagy módosított kezelés (ellentétben a „proaktív” kezeléssel).
Hosszú távú	Klinikai vizsgálatokban 16 hetesnél hosszabb kezelésre vonatkozik.

Proaktív	A korábban tünetes bőr intermittáló (jellemzően heti kétszeri) gyulladáscsökkentő kezelése a tünetes és tünetmentes bőr folyamatos, emollienssel végzett kezelése kiegészítéseként (ellentétben a „reaktív” kezeléssel)
Fenntartó kezelés	Helyi, vagy szisztémás kezelés több hónapig tartó rendszeres, általában napi alkalmazása (ellentétben az „akut beavatkozással”).

Kezelési célok

Kezelési cél	Meghatározás
Remisszió/ Kontroll	Az AE jeleinek és tüneteinek kielégítő mérséklése biztonságos, hosszú távú gyulladáscsökkentő kezelés során.
Teljes remisszió	Az AE jeleinek és tüneteinek megszűnése gyulladáscsökkentő kezelés alkalmazása nélkül.

VIII. Módszertani rész

Az EuroGuiDerm Atópiás Ekcéma Irányelvét az EuroGuiDerm módszertani kézikönyvének 1.3-as verziója szerint fejlesztették. Az irányelv fejlesztési folyamatának részletes leírása és a hivatkozott evidenciák áttekintése elérhető az EuroGuiDerm Atópiás Ekcéma irányelve Módszertani jelentésében és az Evidencia Jelentésben.

Mindkettő elérhető az irányelv dokumentuma mellett az EDF honlapján: https://www.edf.one/de/home/Guidelines/EDF-EuroGuiDerm.html külsős ellenőrzés után lesz elérhető)

A szakértők kijelölése, összeférhetetlenségek kezelése

Az irányelvfejlesztő csoportot tizenkét ország 26 szakértője alkotta, akiket az EuroGuiDerm nemzeti partnertársaságok, illetve a két irányelv-társkoordinátor (AW és CF) jelölt ki. Minden jelölést az EuroGuiDerm igazgatósága tekintett át és hagyott jóvá. Továbbá három képviselő a betegtől is részt vett az irányelv fejlesztésében.

A szakértők harmincnyolc százaléka nyilatkozott személyes vagy pénzügyi érdekeltségről (a részletes osztályozás az EuroGuiDerm Módszertani kézikönyvének 1.3-as változatában olvasható). *Ezek a tagok nem kaphattak vezető szerepet az adott munkacsoportban, valamint nem szavazhattak a szisztémás kezelésre vonatkozó ajánlásokról és a lépcsőzetes ellátási tervről.*

Az irányelv fejlesztése és a konszenzus kialakításának folyamata

Az irányelv fejezeteit és az ajánlásokat a csoport tagjai fejlesztették, akik számos munkacsoportba tömörültek. A teljes csoport áttekintette, megbeszélte és szükség esetén

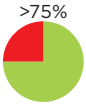
módosította mindegyik fejezetet és minden egyes ajánlást. Minden szövegrészről és ajánlásról szavazást tartottak a konszenzuskonferenciák során, ahol az egyetértés minimum értékét >50%-ban határozták meg. Mind a négy konszenzuskonferencián Alexander Nast látta el a facilitátor szerepét, amelyhez strukturált konszenzustechnikát alkalmazott. Belső és külső áttekintésre is sor került. Terveket alkottak a terjesztésre és a bevezetésre vonatkozóan is. További részletek a Módszertan fejezetében olvashatók.

Az ajánlások megfogalmazását standardizálták (az GRADE munkacsoport javaslatának megfelelően[1]).

Az ajánlások megfogalmazása

Erősség	Megfogalmazás	Szimbólumok	Mit értünk alatta?
Egy beavatkozás alkalmazása **mellett** szóló **erős** ajánlás	„Azt ajánljuk, hogy…”	↑↑	Meggyőződésünk, hogy minden vagy szinte minden tájékoztatott személy a szóban forgó döntést hozná.
Egy beavatkozás alkalmazása **mellett** szóló **gyenge** ajánlás	„Azt javasoljuk, hogy…”	↑	Meggyőződésünk, hogy a tájékoztatott személyek többsége a szóban forgó döntést hozná, ugyanakkor jelentős azok száma, akik nem így tennének.
Nincs ajánlás egy beavatkozásra vonatkozóan	„Nem tudunk ajánlást tenni a(z) … vonatkozásában”	0	Jelenleg bizonyos okok miatt nem lehet ajánlást tenni egy beavatkozás mellett vagy ellen (pl. nem állnak rendelkezésre megbízható bizonyítékokra vonatkozó adatok, az eredmények ellentmondanak egymásnak stb.)
Egy beavatkozás alkalmazása ellen szóló gyenge ajánlás	„Nem javasoljuk, hogy…”	↓	Meggyőződésünk, hogy a tájékoztatott személyek többsége elvetné a szóban forgó beavatkozás alkalmazását, ugyanakkor jelentős azok száma, akik nem így tennének.
Egy beavatkozás alkalmazása ellen szóló erős ajánlás	„Egyáltalán nem ajánljuk, hogy…”	↓↓	Meggyőződésünk, hogy minden vagy szinte minden tájékoztatott személy elvetné a szóban forgó beavatkozás alkalmazását.

Az irányelvben az ajánlások az alábbiak szerinti megjelenítéssel olvashatók: az ajánlás szövege melletti egy vagy több nyíl és a színek illusztrálják az egyes ajánlások irányát és erősségét. Az egyetértés aránya (a konszenzus erőssége) is leolvasható tényleges százalékos arányként, valamint kategóriatípus kördiagram formájában. Valamennyi szisztémás gyógyszer esetében feltüntettük az Európai Gyógyszerügynökség szerinti adagolást. Továbbá ahol lehetőség volt rá, jeleztük a bizonyíték erősségét is (félkövér – szignifikáns különbség; az összefüggések bemutatása Drucker és munkatársai munkája szerinti[2]).

Azatioprin alkalmazását javasoljuk azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.	↑	>75%  (15/16) Evidencián és konszenzuson alapul, lásd az EtD keretrendszert

azatioprin: indikáción túl (off-label); általánosan alkalmazott adagolás
felnőtteknek: 1-3 mg/ttkg naponta
gyermekeknek: 1-3 mg/ttkg naponta

A bizonyíték minősége[2,3]:

Rövid távú (8-16 hét) adagolás placeboval szemben (NMA fő elemzés)

⊕⊕◯◯ ALACSONY a **jelek változásának** átlagos különbségét / standardizált átlagos különbségét, DLQI-t, viszketés VAS-t illetően; VAGY nemkívánatos hatások

Rövid távú (8-16 hét) adagolás placeboval szemben (NMA gyakran alkalmazott gyógyszerek)

⊕⊕◯◯ ALACSONY a **jelek változásának** standardizált átlagos különbségét, QoL-t illetően

⊕◯◯◯ NAGYON ALACSONY a viszketés változásának standardizált átlagos különbségét illetően

Az azatioprin és más gyógyszerek összehasonlítását lásd a Bizonyítékjelentésben

Bizonyíték

A Drucker és munkatársai[3] által létrehozott, aktuális, szisztematikus áttekintést használtuk a bizonyítékok alapjául, majd bizonyíték-döntéshozatal (evidence-to-decision, EtD) keretrendszert alkottunk meg ennek alapján (lásd: Bizonyítékjelentés).

Minden bizonyítékokon alapuló ajánlás mellett feltüntettük a bizonyíték minőségét placebóhoz viszonyítva[2]. A bizonyíték minőségének értékelése alapján négy fokozatot különböztetünk meg, lásd az 1. ábrát (5.1. táblázat GRADE kézikönyv[4]).

Magas ⊕⊕⊕⊕: határozott meggyőződésünk, hogy a valós hatás a becsült hatáshoz közeli.

Közepes ⊕⊕⊕○: mérsékelten vagyunk meggyőződve a hatás becslésében: A valós hatás valószínűleg nem esik messze a becsült hatástól, viszont fennáll annak lehetősége, hogy mégis számottevően eltér.

Alacsony ⊕⊕○○: korlátozottan bízunk a hatás becslésében: Előfordulhat, hogy a valós hatás számottevően eltér a becsült hatástól.

Nagyon alacsony ⊕○○○: nagyon csekély mértékben bízunk a hatásbecslésben: Valószínű, hogy a valós hatás számottevően eltér a becsült hatástól.

1. ábra: A „bizonyítékok minőségének" definíciói[4]

Drucker és munkatársai áttekintő közleményének szabad összefoglalása[2,3]:

Az atópiás ekcéma szisztémás kezeléséről szóló vizsgálatokat kerestek az orvosi szakirodalomban. Csak azokat a vizsgálatokat vették figyelembe, amelyekben a betegeket véletlenszerűen két csoportra osztották. Drucker és munkatársai célja a kezelés kockázatainak és előnyeinek meghatározása volt. Az orvosok különféle eszközökkel mérik fel a betegség aktivitását ekcémás betegeknél. Ezeket az eszközöket vizsgálatokban is alkalmazzák annak megállapítására, hogy egy kezelés pozitív vagy negatív hatást fejt ki az ekcémára.

- Az *EASI* (Eczema Area and Severity Index)[5] az atópiás ekcéma kiterjedésének és súlyosságának megállapítására szolgáló eszköz. Ez az eszköz négy testtájon méri fel, hogy a bőr mekkora részét érinti az atópiás ekcéma. Ez az eszköz az ekcéma intenzitását is vizsgálja. Például nagyon vörös-e vagy durva-e a bőr.
- A POEM (páciens-orientált ekcéma mérőszám)[6,7] kérdést tartalmaz. A kérdések különféle tünetekre vonatkoznak, például a viszketésre vagy a megfelelő alvás hiányára, valamint hogy a beteg hányszor tapasztalta ezeket az előző héten.
- A DLQI[7] arra kérdez rá 10 kérdéssel, hogy mekkora mértékben akadályozza az ekcéma a beteget különböző tevékenységékben, például a bevásárlásban, sportolásban, tanulásban és a társas kapcsolataiban. Az eszköz célja annak meghatározása, hogy a betegek hogyan élték meg a bőrbetegségük behatását az egészséggel összefüggő életminőségükre az elmúlt hét során.[8]
- A klinikai jelek Drucker és munkatársai áttekintő közleményében az összesített pontszámra utalnak, amely például az EASI-ból, az objektív SCORAD-ból, a POEM-ből és a PO-SCORAD-ból épül fel. Drucker és munkatársai ezt alkalmazták, amikor különböző vizsgálatok más és más eszközöket használtak.

Összesen 39 vizsgálatot vettek figyelembe, amelyekben 6360 ember vett részt. A beválasztottak körülbelül fele volt nő. Három vizsgálatba gyermekeket is beválasztottak. Az atópiás ekcéma összesen 20 kezelését értékelték. Számos beválasztott vizsgálatban egy gyógyszert placebóval (ál-kezelés) hasonlítottak össze, és

a vizsgálatok többsége csupán azt tanulmányozta, mi történt egy adott kezelés megindítása utáni 16 héten belül.

Az eredményekről készített beszámoló a Cochrane fogyasztói és kommunikációs csoport ajánlásait követi[9]. A csoport létrehozott egy mátrixot, amely a hatásnagyság és a bizonyíték minősége alapján standardizált szóhasználatot biztosít. Például a *„némileg"* szót abban az esetben alkalmazzák, ha *kevésbé jelentős előnyről/ártalomról* számolnak be; a *„lehetséges"* szót (vagy a feltételes módot) akkor használják, ha a bizonyíték gyenge minőségű.

Összehasonlítás placebóval (a valamennyi gyógyszert figyelembe vevő fő meta-analízis alapján):

Ebben a részben a megjegyzéseken túl még nem jelölik azt a lényeges információt,- hogy az adott szer hatékony volt-e a bőrtünetekre vagy sem. Ez a későbbi, részletes részekben megtalálható.

- A bizonyítékok alapján a dupilumab javítja, a baricitinib és a tralokinumab pedig valószínűleg javítja az ekcémát közepesen súlyos vagy súlyos ekcémás betegeknél (EASI75).
- Az azatioprin, a ciklosporin és a metotrexát javíthatja a klinikai jeleket, a dupilumab javítja a klinikai tüneteket.
- A dupilumab emellett az életminőséget is javítja. A baricitinib és a tralokinumab valószínűleg csekély mértékben vagy egyáltalán nem javítja, az azatioprin csekély mértékben vagy egyáltalán nem javítja az életminőséget (DLQI).
- A dupilumab javítja az ekcémát abban az esetben, amikor az ekcéma felmérésére a POEM kérdőívet alkalmazzák.
- Az upadacitinib feltételezhetően javítja az ekcémát (POEM).

Összehasonlítás placebóval (valamennyi, jelenleg alkalmazott gyógyszert figyelembe vevő meta-analízis alapján):

- A ciklosporin javíthatja, a dupilumab javítja a klinikai tüneteket közepesen súlyos vagy súlyos ekcémás betegeknél.
- Lehetséges, hogy az azatioprin és a metotrexát* némileg javítja a klinikai tüneteket közepesen súlyos vagy súlyos ekcémás betegeknél.
- A nagy dózisú ciklosporin* némileg javíthatja, a dupilumab pedig javítja az életminőséget placebóhoz viszonyítva. Csekély mértékben vagy egyáltalán nem különbözik az életminőség azatioprin, alacsony dózisú ciklosporin és metotrexát alkalmazásakor placebóhoz viszonyítva.
- A dupilumab javítja a viszketést. Bizonytalan, hogy az azatioprin, a ciklosporin vagy a metotrexát javítja-e a viszketést, ugyanis a bizonyíték igen gyenge minőségű.

Összehasonlítás más gyógyszerekkel (valamennyi, jelenleg alkalmazott gyógyszert figyelembe vevő *meta-analízis alapján*):

- A nagyobb dózisú ciklosporin némileg felülmúlhatja* a metotrexátot, valamint lehetséges, hogy felülmúlja az azatioprint a közepesen súlyos vagy súlyos ekcémában szenvedő betegek klinikai tüneteinek javításában.
- A dupilumab némileg felülmúlhatja* az azatioprint a közepesen súlyos vagy súlyos ekcémában szenvedő betegek klinikai tüneteinek javításában.
- Lehetséges, hogy csekély mértékben vagy egyáltalán nincs eltérés a nagy dózisú ciklosporin és a dupilumab hatása között.
- Lehetséges, hogy csekély mértékben vagy egyáltalán nincs eltérés a dupilumab és a metotrexát, valamint a metotrexát és az azatioprin hatása között.
- A dupilumab némileg javíthatja* az életminőséget azatioprinhez viszonyítva. Csekély mértékben vagy egyáltalán nem különbözik egymástól az azatioprin, a ciklosporin vagy a metotrexát.

(*Az összefüggések leírása a Drucker és munkatársai[2] eredeti közleményében alkalmazott leírást követi.)

Nem végeztek elegendő vizsgálatot az újabb, kísérleti gyógyszerek egymással történő összehasonlítására.

Mellékhatások

- A vizsgálatok többségében nulla vagy 1 mellékhatásról számoltak be.

A kezelés másik kezeléssel összevetett kockázata nem számítható ki.

Drucker és munkatársai egyéb, vizsgálat alatt álló gyógyszert is tanulmányoztak. Itt nem ismertetjük az eredményeket, ezek ugyanis jelenleg nem érhetők el Európában.

A szerzők 2019. októberével bezárólag közölt vizsgálatokat kerestek.

A bizonyítékok és az ajánlások összekapcsolása

Az alábbi táblázatban közvetlenül összekapcsoljuk a bizonyítékokat az ajánlásokkal. További információk és indoklások a megfelelő fejezetekben olvashatók.

Ajánlás	Rövid távú (8-16 hét) kezelés a placeboval szemben (NMA fő elemzés) A „félkövérrel” szedett eredmények statisztikailag szignifikáns különbséget mutattak[2,3]
Azatioprin alkalmazását javasoljuk azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.	⊕⊕○○ ALACSONY a **tünetek változásának** átlagos különbségét / standardizált átlagos különbségét, DLQI-t, viszketés VAS-t illetően; VAGY nemkívánatos hatások
Ciklosporin alkalmazását ajánljuk a betegség kontrolljának elérésére azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.	⊕⊕○○ ALACSONY a **tünetek változásának** átlagos különbségét / standardizált átlagos különbségét, viszketés VAS-t illetően
Metotrexát alkalmazását javasoljuk azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.	⊕⊕○○ ALACSONY a **tünetek változásának** standardizált átlagos különbségét illetően
Dupilumabot ajánlunk azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.	⊕⊕⊕⊕ MAGAS **az EASI, a tünetek változása, a POEM, az DLQI** átlagos különbségét / standardizált átlagos különbségét illetően ⊕⊕⊕○ KÖZEPES a nemkívánatos hatásokat illetően **Hosszú távú (52 hét) placebo hatásával szemben** RoB alacsony az EASI, POEM, DLQI változásait, nemkívánatos hatásokat illetően
Baricitinibet ajánlunk azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.	⊕⊕⊕○ KÖZEPES az **EASI**, DLQI átlagos változását illetően ⊕⊕⊕○ KÖZEPESTŐL ©©○○ ALACSONYIG terjedő a nemkívánatos hatásokat illetően
Tralokinumabot ajánlunk azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.	⊕⊕⊕○ KÖZEPES az **EASI**, DLQI átlagos változását illetően ⊕⊕○○ ALACSONY a nemkívánatos hatásokat illetően
Upadacitinibet ajánlunk azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.	⊕⊕○○ ALACSONY a **POEM** átlagos különbségét illetően ⊕○○○ NAGYON ALACSONY a nemkívánatos hatásokat illetően

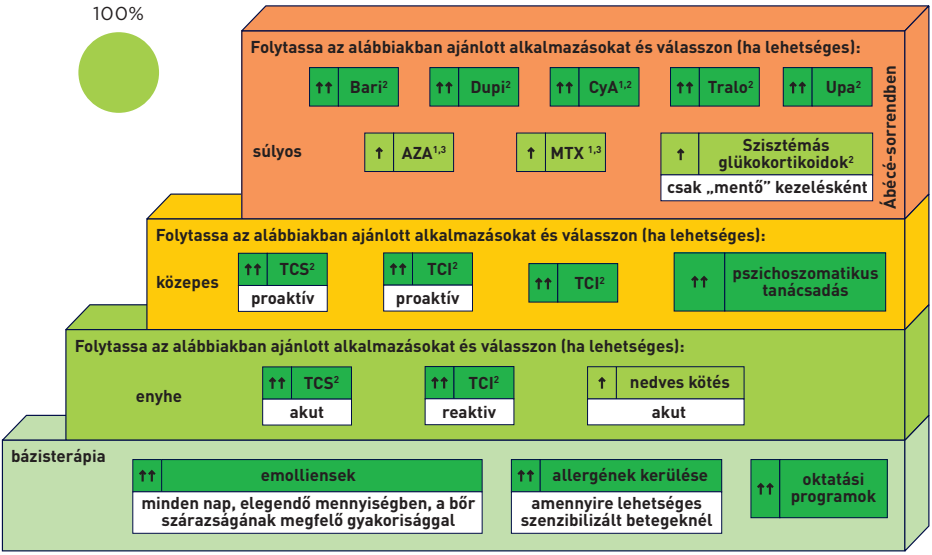
AE: atópiás ekcéma; DLQI: bőrgyógyászati életminőségi index; EASI: az ekcéma kiterjedését és súlyosságát mutató index; NMA: hálózati metaelemzés; OR: esélyhányados; POEM: betegközpontú ekcéma mérőszám; RoB: a hibalehetőség kockázata; VAS: vizuális analóg skála; a bizonyítékok minőségének magyarázatát lásd az 1. ábrán.

[1]az alacsony dózisú ciklosporin nem szerepel ebben az NMA-ban

IX. Ajánlások

EuroGuiDERM Atópiás Ekcéma irányelve
Atópiás ekcémával érintett felnőttek lépcsőzetes ellátási terve

- Fertőzések esetén antiszeptikus/antibiotikus/antivirális/antifungális kezeléssel kell kiegészíteni
- Ha a kezelés nem hozza a kívánt eredményt, vizsgálja felül a compliance-t és a diagnózist



[1] a megkötéseket lásd az irányelv szövegében, [2] engedélyezett indikáció, [3] engedélyezett indikáción túli (off-label) kezelés

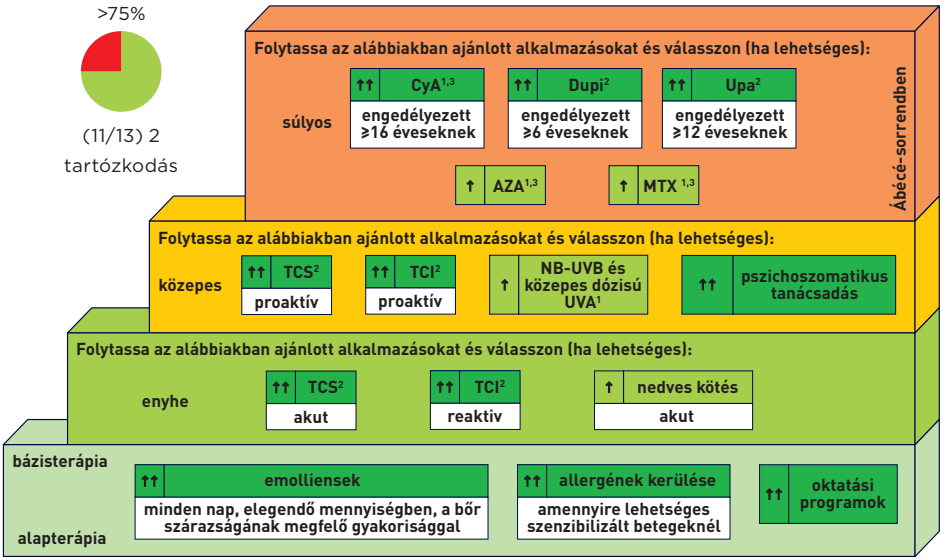
↑↑ (sötétzöld) egy beavatkozás alkalmazása mellett szóló erős ajánlás / ↑ (halványzöld) egy beavatkozás alkalmazása mellett szóló gyenge ajánlás

A betegség súlyossága, az akut, a reaktív és a proaktív fogalmak meghatározását lásd az EuroGuiDerm Atópiás Ekcéma irányelvének VII. fejezetében és a „Bevezetés a szisztémás kezelésbe" fejezetben. AZA: azatioprin; Bari: baricitinib; CyA: ciklosporin; Dupi: dupilumab; MTX: metotrexát; TCI: topikális kalcineurin-inhibitorok; TCS: topikális kortikoszteroidok;

Tralo: tralokinumab; Upa: upadacitinib; UVA1: ultraibolya-A1; NB-UVB: keskeny hullámsávú ultraibolya B

Az EuroGuiDERM Atópiás Ekcéma irányelve
Atópiás ekcémával érintett gyermekek és serdülők lépcsőzetes ellátási terve

- Fertőzések esetén antiszeptikus/antibiotikus/antivirális/antifungális kezeléssel kell kiegészíteni
- Ha a kezelés nem hozza a kívánt eredményt, vizsgálja felül a compliance-t és a diagnózist



[1] a megkötéseket lásd az irányelv szövegében, [2] engedélyezett indikáció, [3] engedélyezett indikáción túli (off-label) kezelés
↑↑ (sötétzöld) egy beavatkozás alkalmazása mellett szóló erős ajánlás / ↑ (halványzöld) egy beavatkozás alkalmazása mellett szóló gyenge ajánlás
A betegség súlyossága, az akut, a reaktív és a proaktív fogalmak meghatározását lásd az EuroGuiDerm Atópiás Ekcéma irányelvének VII. fejezetében és a „Bevezetés a szisztémás kezelésbe" fejezetben.

AZA: azatioprin; Bari: baricitinib; CyA: ciklosporin; Dupi: dupilumab; MTX: metotrexát; TCI: topikális kalcineurin-inhibitorok; TCS: topikális kortikoszteroidok; Upa: upadacitinib; UVA1: ultraibolya A1; NB-UVB: keskeny hullámsávú ultraibolya B

Szimbólumok	Mit értünk alatta? (a GRADE alapján*)
↑↑	Meggyőződésünk, hogy minden vagy szinte minden tájékozott személy a szóban forgó döntést hozná.
↑	Meggyőződésünk, hogy a tájékozott személyek többsége a szóban forgó döntést hozná, ugyanakkor jelentős azok száma, akik nem így tennének.
O	Nem tudunk ajánlást tenni.
↓	Meggyőződésünk, hogy a tájékozott személyek többsége elvetné a szóban forgó beavatkozás alkalmazását, ugyanakkor jelentős azok száma, akik nem így tennének.
↓↓	Meggyőződésünk, hogy minden vagy szinte minden tájékozott személy elvetné a szóban forgó beavatkozás alkalmazását.
	Nincs ajánlás

1. táblázat: Általános ajánlások AE elleni szisztémás gyógyszerek alkalmazására olyan felnőtt

	Hagyományos szisztémás kezelések		
	Ciklosporin	**Metotrexát**	**Azatioprin**
Ajánlás	↑↑	↑	↑
Felnőtt adag[1]	≥16 éveseknek engedélyezett. Szokásos adagolás felnőtteknek: 2,5-5 mg/ttkg naponta két részre osztott dózisban	indikáción túl alkalmazható; gyakran alkalmazott adagolása felnőtteknél: kezdő dózis: 5-15 mg hetente; maximum dózis: 25 mg hetente	indikáción túl alkalmazható; gyakran alkalmazott adagolása felnőtteknél: 1-3 mg/ttkg naponta
A válasz kialakulásáig eltelt idő (hét)[2]	1-2	8-12	8-12
A relapszusig eltelt idő (hét, a szakértők tapasztalatai alapján)[2]	<2	>12	>12
Monitorozás	kvalitatív vérkép, vese- és májfunkcó, vérnyomás	kvalitatív vérkép, vese- és májfunkcó, PIIINP ha rendelkezésre áll, krónikus fertőzésekre irányuló szűrés	kvalitatív vérkép, vese- és májfunkcó, TPMT-aktivitás ha rendelkezésre áll, krónikus fertőzésekre irányuló szűrés
Válogatás a legrelevánsabb nemkívánatos eseményekből	szérum kreatininszint ↑, vérnyomás ↑	hányinger, kimerültség, májenzimek ↑, mielotoxicitás	gyomor-bélrendszeri zavarok, idioszinkráziás túlérzékenységi reakciók, hepatotoxicitás, mielotoxicitás

[1] Gyógyszer Alkalmazási Előírás [2] szakértői tapasztalat, ↑: emelkedés, AE: atópiás ekcéma; GL: irányelv, LDL: metiltranszferáz

betegeknél, akik szisztémás kezelésre alkalmasak (a részleteket lásd a megfelelő fejezetben)

Biológiai szerek		JAK-inhibitorok		„Mentő” kezelés
Dupilumab	**Tralokinumab**	**Baricitinib**	**Upadacitinib**	**Szisztémás kortikoszteroidok**
↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑
≥6 éveseknek engedélyezett; felnőttek: kezdő dózis felnőtteknél 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg Q2W	felnőtteknek engedélyezett; kezdő dózisa 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg Q2W	felnőtteknek engedélyezett; adagolás felnőtteknél: napi 4 mg, lehetséges napi 2 mg-ra csökkenteni a kezelésre adott választól függően	≥12 éveseknek engedélyezett; adagolás felnőtteknél: napi 15 vagy 30 mg; ≥65 éveseknél: napi 15 mg	általánosan engedélyezett felnőttek és gyermekek számára; legnagyobb dózis: 1 mg/ttkg naponta
4-6	6-8	1-2	1-2	1-2
>8	>8	<2	<2	<2
nem szükséges	nem szükséges	kvalitatív vérkép, lipidprofil, májfunkció	kvalitatív vérkép, lipidprofil, májfunkció	nem szükséges rövid távú kezelés esetén, megfontolandó vércukorszint és mellékvese-szuppreszió vizsgálata nagy dózisok/hosszú távú kezelés esetén
Kötőhártya-gyulladás	felső légúti fertőzések	fejfájás, emelkedett LDL-koleszterinszint, felső légúti fertőzések, akne	felső légúti fertőzések, akne	bőratrófia, hízás, alvászavar, hangulatváltozások, hiperglikémia vagy újonnan kialakuló cukorbetegség, peptikus fekélyek/gastritis, csontritkulás

alacsony denzitású lipoprotein, PIIINP: prokollagén-III N-terminális propeptid, TPMT: tiopurin-S-

2. táblázat: Általános ajánlások szisztémás gyógyszerek alkalmazására különleges AE-s betegpopulációkban (a részleteket lásd a megfelelő fejezetben)

	Hagyományos szisztémás kezelések		
	Ciklosporin	**Metotrexát**	**Azatioprin**
Szisztémás kezelésre alkalmas AE-s gyermekek és serdülők	↑↑	↑	↑
Adag gyermekek számára	≥16 éveseknek engedélyezett. Alkalmazott adagolás gyermekeknek: 2,5-5 mg/ttkg naponta két részre osztott dózisban	Indikáción túl; általánosan alkalmazott adagolás gyermekeknél: 0,3-0,4 mg/ttkg hetente	indikáción túl; általánosan alkalmazott adagolás gyermekeknél: 1-3 mg/ttkg naponta
Terhesség (szisztémás kezelésre alkalmas betegeknél)	↑	↓↓	↑
Szoptatás	↓	↓	↓

[1] SmPC (Gyógyszer Alkalmazási Előírás); Q2W: 2 hetenként egyszer

Biológiai szerek		JAK-inhibitorok		„Mentő” kezelés
Dupilumab	**Tralokinumab**	**Baricitinib**	**Upadacitinib**	**Szisztémás kortikoszteroidok**
↑↑			↑↑	
engedélyezett ≥6 éveseknek; 6–11 éves kor: 15 kg-tól <60 kg-ig, kezdő adag 300 mg sc. az 1. és 15. napon, majd 300 mg Q4W, ≥60 kg esetén kezdő dózis 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg Q2W 12–17 éves kor: <60 kg: kezdő dózis 400 mg sc. az 1. napon, majd 200 mg Q2W, ≥60 kg esetén: kezdő dózis 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg Q2W	Indikáción túl	Indikáción túl	engedélyezett ≥12 éveseknek; 12–17 éves kor (≥30 ttkg): napi 15 mg	Engedélyezett gyermekeknek; legnagyobb adagolás: 1 mg/ttkg naponta
0		↓↓		↑ prednizolon (napi 0,5 mg/ttkg) csak „mentő” kezelésként akut fellángolásokra
0		↓		↑ prednizolon (napi 0,5 mg/ttkg) csak „mentő” kezelésként akut fellángolásokra

3. táblázat: Általános ajánlások az atópiás ekcéma kezelésére szolgáló lokális kezelések alkalmazására (a részleteket lásd a megfelelő fejezetben)

Általános ajánlás	TCS ↑↑	
	I. és II. osztályú TCS	**III. és IV. osztályú TCS**
További információk a kísérőszövegben olvashatók	az I. osztály nem alkalmas hosszú távú proaktív kezelésre; hosszú távú proaktív kezelés csak II. osztállyal	akut fellángolás; proaktív kezelés III. osztályú TCS-sel IV. osztály nem javasolt hosszú távú napi kezelésre vagy fejre és nyakra; IV. osztály sem ajánlott proaktív kezelésre
A legfontosabb mellékhatások	bőratrófia telangiectasia striae distensae ecchymosis hypertrichosis perioralis dermatitis	bőratrófia telangiectasia striae distensae ecchymosis hypertrichosis perioralis dermatitis kortikoszteroidfüggőség-szindróma mellékvesefunkció-depresszió
	a II. és III. osztályú TCI-k proaktív kezelésben történő alkalmazása indikáción túli	
Különleges megfontolások		
Alkalmas **>2 – <16** éves gyermekeknek	igen	igen
Alkalmas **csecsemőknek és kisgyermekeknek** 2 éves kor alatt	igen	szakorvos felügyelete mellett
Alkalmas **terhesség** alatt	igen	igen
Alkalmas **szoptatás** alatt	igen	igen
Alkalmas viszketésre	igen	igen

[1] indikáción túli alkalmazás
[2] engedélyezett alkalmazás

TCI ↑↑	
Takrolimusz 0,1% **Takrolimusz 0,03%**	**Pimekrolimusz 1%**
akut fellángolás; hosszú távú proaktív kezelés; különösen az arcon, a hajlatokban, az anogenitalis területen	akut fellángolás; különösen az arcon, a hajlatokban, az anogenitalis területen
alkalmazásakor kezdetben melegségérzet, bizsergő vagy égő érzés	alkalmazásakor kezdetben melegségérzet, bizsergő vagy égő érzés
proaktív kezelésben történő alkalmazása indikáció szerinti	proaktív kezelésre nem alkalmas
igen (0,03%)[2]	igen[2]
igen (0,03%)[1]	igen[1]
igen (0,03% és 0,1%)[1]	igen[1]
igen (0,03% és 0,1%)[1]	igen[1]
igen (0,03% és 0,1%)	igen

X. Az irányelv és ajánlásai

1. A betegek szempontjai

Ajánljuk, hogy az egészségügyi szolgáltatók a beteget teljes személyként kezeljék, ne csupán a bőrére gondoljanak, miközben a bőrbetegség életminőségre gyakorolt terheit vizsgálják.	↑↑	100% 100%-os egyetértés Beteg/gondozó konszenzus
Ajánljuk, hogy az egészségügyi szolgáltatók alkalmazzák a közös döntéshozatal elvét, vagyis beszéljék meg a beteg elgondolását, életmódját és preferenciáit amikor kezelési tervet választanak.	↑↑	100% 100%-os egyetértés Beteg/gondozó konszenzus
Ajánljuk, hogy a társbetegségekben is szenvedő betegeket multidiszciplináris egészségügyi csapat lássa el.	↑↑	100% 100%-os egyetértés Beteg/gondozó konszenzus
Ajánljuk, hogy az egészségügyi szolgáltatók fordítsanak időt, oktatást és erőforrásokat arra, hogy a betegeket/gondozókat laikusok számára érthető nyelvezetet használva felvilágosítsák az állapotuk kezeléséről és ellátásáról.	↑↑	100% 100%-os egyetértés Beteg/gondozó konszenzus
Ajánljuk, hogy a betegek/gondozók részesüljenek megfelelő ismeretekben, készségekben, erőforrásokban és támogatásban ahhoz, hogy az atópiás ekcémájukat otthon kezelhessék és leküzdhessék annak az életvitelükre gyakorolt hatását.	↑↑	100% 100%-os egyetértés Beteg/gondozó konszenzus

Ajánljuk, hogy a betegek hozzáférhessenek minden elérhető kezeléshez, ezek a kezelések pedig anyagilag elérhetőek és a gyakorlatban alkalmazhatók legyenek.	↑↑	100% 100%-os egyetértés Beteg/gondozó konszenzus

Betegségteher

Az atópiás ekcéma betegségterhe nem pusztán a tüneteket jelenti, hanem általánosságban a betegek/gondozók, az élettársak, a családtagok stb. életvitelét is befolyásolja. Mint viszkető és frusztráló állapot, az atópiás ekcéma az élet minden területére hatással van az alvástól a kapcsolatokig, a munkavégzésig/tanulásig és a társas tevékenységekig. Emellett kedvezőtlenül befolyásolja az önértékelést és a pszichés jólétet is, ami szorongáshoz és depresszióhoz vezethet. Ezért a teljes betegségterhet figyelembe kell venni az enyhétől a súlyos állapotig terjedő atópiás ekcémában szenvedő betegek kezelésében, anélkül, hogy bírálnánk a páciens betegséggel kapcsolatos személyes tapasztalatait és megélését.[10]

Közös döntéshozatal

A kezelés kiválasztásában a beteg és az orvos által közösen hozott döntés növeli a kezelési fegyelmet, ezáltal javítja a beteg hosszú távú egészségi állapotát. Amikor a kapcsolat alapját a bizalom, valamint a beteg saját állapotával és a számára szóba jövő kezelési módokkal kapcsolatos ismeretek adják, még nagyobb mértékben javul a terápiakövetés (compliance). Ez összhangban van a bizonyítékokon alapuló orvoslás Sackett és mtsai által alkotott definíciójával.[11]

Multidiszciplináris megközelítés

Az atópiás ekcéma atópiás jellege miatt gyakran fordulnak elő társbetegségek, például élelmiszer allergiák, allergiás rhinoconjunctivitis és asztma vagy eozinofil özofágitisz amelyek szintén hatással lehetnek a beteg fizikai, érzelmi és társasági életére. Emellett az atópiás ekcéma mélyre hatóan befolyásolhatja a beteg pszichológiai jóllétét, amely miatt szakorvosi beavatkozás szükséges lehet. Bár az esetek többségében az atópiás ekcéma háziorvos, bőrgyógyász vagy gyermekorvos által kezelhető, néhány esetben szükség lehet pulmonológus, allergológus, fül-orr-gégész, szemész, szakápoló, pszichológus vagy szociális munkás bevonására is. A multidiszciplináris megközelítés olyan előnyökkel jár, mint a kombinált, megegyezésen alapuló, egymásnak ellentmondó tanácsoktól mentes kezelési terv, valamint az atópiás ekcéma és társbetegségeinek minden aspektusból jobb kontrollja. Mindezek eredményeként várhatóan javul a bőr állapota, a kezelési fegyelem, az alvás és az általános életminőség.[12]

Megfelelő erőforrások a betegek oktatására

Az atópiás ekcéma bázisterápiájának részét képezi a jól meghatározott lokális kezelések rendszeres alkalmazása, valamint egyéb stratégiák alkalmazása, mint pl. a kiváltó faktorok kezelése. A betegség egyéni és összetett jellege miatt az egészségügyi szolgáltatóknak megfelelő erőforrásokkal kell rendelkezniük ahhoz, hogy megtaníthassák a betegeknek/gondozóknak az önellátáshoz szükséges nélkülözhetetlen készségeket. Emellett a terápiahűséggel összefüggő problémák kiküszöböléséhez gyakran kell foglalkozniuk a helyi kortikoszteroidokkal kapcsolatos közismert aggályokkal.[13] A gyakorlatban azonban számos egészségügyi szolgáltató nem rendelkezik ezekkel az erőforrásokkal, elsősorban idő, ismeretanyagok és standardizált programok hiányában.

Az atópiás ekcéma kezelése a beteg vagy a gondozó által

Ahogy arra már rámutattunk, az atópiás ekcéma terápiája munkaigényes és összetett lehet; sikeres egyéni kezeléséhez a betegeknek/gondozóknak személyre szabott oktatásra, útmutatásra és folyamatos támogatásra van szükségük egészségügyi szolgáltatóktól és beteghálózatoktól. Mivel az atópiás ekcéma egész életen át fennállhat és időről időre súlyos fellángolások következhetnek be, fontos, hogy a betegek/gondozók időben hozzájussanak ezekhez az oktató és támogató erőforrásokhoz. Mi több, számos esetben a jobb önellátó-készségek birtokában, valamint otthoni terápiakövetéssel megelőzhető, hogy agresszívebb kezeléseket kelljen igénybe venni, vagy szakorvosi ellátásba kelljen utalni a beteget.[14]

Hozzáférés a megfizethető és gyakorlatias kezeléshez

Az atópiás ekcéma számos régóta létező kezelése, például az emolliensek, a helyi kortikoszteroidok, a kötszerek és a szisztémás terápia általánosan elérhető a betegek számára. Ugyanakkor egyéb kezelések, mint például a fényterápia, bár alkalmazható, nem feltétlenül gyakorlatias a velejáró terhek miatt (sok kórházi vizit). Az újonnan elérhető szisztémás kezelések nagy reményt adnak a súlyos atópiás ekcémás betegeknek, viszont nem minden esetben hozzáférhetők. Költséghatékony kezeléseknek rendelkezésre kell állniuk a gyakorlatban minden betegnek, akinek előnyös lehet az alkalmazásuk.

A betegek/gondozók számára az atópiás ekcéma kezelésével és ellátásával járó költségekbe beletartozik a nem támogatott kezelések (pl. emolliensek néhány országban) megvásárlása, a kiváltó faktorok elkerülésének többletköltségei (különleges kozmetikumok, ruházat, ágynemű, étrend stb.) és az oktatás, vagy bevétel kiesése miatt jelentkező indirekt költségek.[15] A nemzeti egészségügyi szabályozások és a biztosításra vonatkozó rendelkezések országonként és egyénenként változnak, ami számottevő egészségügyi egyenlőtlenségeket eredményez. Ezzel sürgősen foglalkozni kell.

2. Bázisterápia: emolliensek és hidratáló szerek

Kímélő tisztálkodást és mosakodást **ajánlunk** az AE-vel érintett betegek számára, különös tekintettel az akut gyulladásos vagy felülfertőzött bőrre.	↑↑	100% 100%-os egyetértés (18/18) Szakértői konszenzus
Javasoljuk, hogy az AE-s betegek közepesen meleg vízben, rövid ideig mosakodjanak. ***(Magyarországon a zuhanyzást javasoljuk kádfürdő helyett.)***	↑	>75% (17/19) Szakértői konszenzus
Nem javasoljuk lúgos szappan alkalmazását AE-s betegeknek.	↓	100% 100%-os egyetértés (19/19) Szakértői konszenzus
Javasoljuk, hogy az AE-s betegek olyan – például kímélő – testápoló készítményeket alkalmazzanak, amelyek nem tartalmaznak erős hatású irritatív anyagokat vagy releváns allergéneket.	↑	
Ajánljuk, hogy AE-s betegek napi rendszerességgel, szabadon és gyakran alkalmazzanak emollienseket a károsodott bőr barrier funkció esetén a bázisterápia részeként.	↑↑	>75% (20/23) Szakértői konszenzus
Javasoljuk, hogy az AE-s betegek nyáron vizes bázisú, télen pedig magasabb lipidtartalmú hidratáló készítményt alkalmazzanak. ***(Fontos, hogy az egyéni preferenciákat vegyük figyelembe: vannak betegek, akik nyáron is a gazdagabb textúrájú krémes lemosókat, vagy olajokat kedvelik)***	↑	>75% (15/18)[1] Szakértői konszenzus

[1]1 tartózkodás

Ajánljuk, hogy az emollienseket közvetlenül fürdés vagy zuhanyozás és enyhe bőrszárítás után használják („áztatás és védelem" technika).	↑↑	100% 100%-os egyetértés (19/19) Szakértői konszenzus
Ajánljuk, hogy alkalmazzanak emollienseket bázisterápiaként a fellángolások megelőzése és az AE tüneteinek mérséklésére céljából.	↑↑	>75% (18/19)[1] Szakértői konszenzus

[1]1 tartózkodás

Az epidermális barrierfunkció zavara, amely klinikailag bőrszárazság formájában jelentkezik, az AE egyik jellegzetessége; állatkísérletekből és humán vizsgálatokból származó bizonyítékokkal igazolták a bőr barrierfunkcióját érintő elváltozások genetikai hátterét, mely megkönnyíti az allergének és egyéb, potenciálisan ártalmas anyagok bejutását a bőr felső rétegébe, egyúttal pedig fokozott transepidermalis vízvesztést (TEWL) eredményez.[16,17]

A legjobban ismert eltérés a filaggrin mutációja,[18] azonban proteázok és proteázgátlók elváltozásai, valamint az intraepidermalis lipidek (koleszterin, ceramidok, szabad zsírsavak) összetételének módosulásai is feltehetőleg szerepet játszanak a patomechanizmusban.[19-22] A bőr károsodott barrierfunkciójának javítására vagy a normális funkció fenntartására irányuló eljárások összességét gyakran nevezzük „bőrápolásnak", amelynek része az irritáló behatások kiküszöbölése is. Célszerűbb volna az „a bőr károsodott barrierfunkciójának bázisterápiája/ helyreállítása" kifejezést használni „bőrápolás" helyett. Az emollienssel végzett kezelésre gyakran a „hatóanyagmentes vivőanyagok" kifejezést használják azért, hogy megkülönböztessék a farmakoterápiás kezelési módoktól;[17,23,24] való igaz, hogy csak néhány emollienst engedélyeztek gyógyszerként, gyakrabban érhetők el (dermo)kozmetikumok vagy gyógytermékek formájában.[25-28]

(Magyarországon a fenti mechanizmusok leírására "bázisterápia" kifejezés honosodott meg.)

A bőr károsodott barrierfunkciójának alapvető terápiája azon az elven alapszik, hogy a felső hámrétegbe juttatott lipidek helyreállítják a bőrbarriert és ezáltal a bőrön keresztüli vízvesztést (TEWL) is csökkentik.

2.1. Tisztálkodás és fürdés

A bőrhigiénés eljárások fontos szerepet töltenek be az AE ellátásában, különösen csecsemők és kisgyermekek esetében. Egyes szerzők a lúgos szappanokat hátrányosabbnak tekintik a folyékony tisztálkodószereknél, amelyek a bőrfelszín számára megfelelő kémhatással és lipidtartalommal rendelkeznek.[29] A fürdést általában jobban kedvelik a mosdásnál vagy a zuhanyzásnál – különösen igaz ez a kisgyermekekre –, nem is beszélve a csecsemők és szüleik közötti kialakuló érzelmi és pszichés kölcsönhatásról.[30, 31] Fontos, hogy a víz ne legyen túl meleg.[32] Egy, a közelmúltban végzett szisztematikus áttekintő közleményben igazolták, hogy a mindennapos fürdőzés vagy zuhanyzás nem jár a betegség súlyosságának változásával, viszont 3 vizsgálatban kvalitatív elemzéssel a viszketés és az IGA javulását figyelték meg fürdés esetén. A zuhanyzás megengedett.[33] ***(Hazai viszonylatban nagyobb gyermekek, illetve felnőttek esetében a zuhanyzást preferáljuk kádfürdő helyett.)***

A bőrt alaposan, ugyanakkor finoman és óvatosan kell megtisztítani. Ennek célja a pörkök és felülfertőződés esetén a patogén baktériumok mechanikai eltávolítása. Akár antiszeptikus hatású, vagy anélküli tisztálkodószerek használhatók. A fertőtlenítők hatástartama meglehetősen rövid, a mechanikai tisztítás valószínűleg fontosabb. A tisztító hatású szerek közt számos galenikum található (szintetikus detergensek, vizes oldatok), és fontos, hogy ne legyenek túlságosan irritálóak és ne tartalmazzanak erős allergéneket.[34,35] A pH értéke 5 és 6 közötti legyen. Egy, a mosakodás gyakoriságával kapcsolatos kis randomizált vizsgálatban nem mutatkozott különbség a heti kétszeri és a mindennapos tisztálkodás között.[36] ***(Magyarországon mindennnapos bőrtisztítást javallunk.)***

Csecsemőknél egyszerűbb az óvatos tisztálkodás első részét a pelenkázón elvégezni, mint a fürdőkádban. A mechanikai tisztítás elősegíti a baktériumok eltávolítását a szarurétegről. A további tisztálkodást a kád 27-30 fokos vizében elvégzett gyors öblítés követi. A rövid ideig (kb. 5 perc) tartó fürdés és a fürdőolajok alkalmazása (a fürdés utolsó 2 percében adagolva) azt a célt szolgálja, hogy elkerüljük a hámréteg kiszáradását. A lokális emolliensek alkalmazása közvetlenül fürdés vagy zuhanyzás után preferált, az óvatos szárítkozást követően, amikor a bőr még egy kissé nedves.[37] Hangsúlyozni kell, hogy az Európában kereskedelmi forgalomban kapható fürdőolajok többsége gyakorlatilag mentes a proteinjellegű allergénektől.[38] A közelmúltban végzett vizsgálat szerint a standard kezelési rendek fürdőadalékokkal való kiegészítése nem bizonyított további előnyöket.[39] Egy másik vizsgálat eredményei alapján egyes fürdőadalékok, például a holt-tengeri só, a zabpehely vagy a természetes olajok erősíthetik az előnyt és mérsékelhetik a farmakológiai kezelés iránti igényt, illetve annak mellékhatásait.[40]

A fertőtlenítőszerek, például nátrium-hipoklorit (hipós fürdő) hasznosnak bizonyult; ezt az antimikrobiális terápiáról szóló fejezet tárgyalja. ***(Hazánkban ez a metódus nem része a kezelési rutinnak.)***

Ajánlották nátrium-klorid hozzáadását az olajtartalmú fürdővízhez, mert keratolitikus és bőrhidratáló hatást fejt ki 5%-ig terjedő koncentrációban.[41] Felnőtteknél magasabb sókoncentrációkat alkalmaztak magnézium hozzáadásával a holt-tengeri balneoterápia hatásának imitálására, UV-kezeléssel kiegészítve.[42] Bővebb információt a fototerápiáról szóló fejezetben talál.

2.2. Emolliens terápia

Emolliens bázisterápia

Az atópiás ekcéma bármely kezelési formájának alapja az emolliens bázisterápián alapul, amit folyamatosan szükséges végezni.[43,44] Az emolliensek rendszerint tartalmaznak nedvesítőszert (humektáns hatás) vagy hidratálószert (a stratum corneum hidrálásának elősegítésére, például karbamid vagy glicerin) és egy occludens anyagot (lipidek vagy vazelin párolgását csökkenti). Újabban a hatóanyagokat tartalmazó, nem-gyógyszeres „emolliensek" forgalomba kerülése elkezdte elmosni a tisztán emolliensek és a lokális gyógyszerek közötti határt.

Ebben az irányelvben „emolliensek" alatt *vivőanyag típusú anyagokkal készült, hatóanyagot nem tartalmazó lokális készítményeket* értünk, az „emolliens-plus" készítményeket pedig *vivőanyag típusú anyagokkal készült, nem gyógyszeranyagnak minősülő hatóanyaggal kiegészített lokális készítményként* határozzuk meg.[45]

Az emolliensek közvetlen, kizárólagos alkalmazását a betegek a gyulladt bőrön gyakran rosszul tolerálják, ezért az akut fellángolást célszerű előbb gyulladáscsökkentő eljárásokkal, például nedves kötésekkel kezelni (lásd a gyulladáscsökkentő kezelésről szóló fejezetet). Az ellátás gerincét az emolliensek adják. A bőr hidrálását rendszerint hidrofil bázisú emolliensek, pl. 5%-os karbamid legalább napi kétszeri alkalmazásával tartják fenn.[24]

A készítmények formuláját az évszaknak megfelelően kell megválasztani (nyáron hidrofilebb, télen lehetőleg magasabb lipidtartalmú). Emellett az érintett testtáj jellegét is figyelembe kell venni (paszták a hajlatok területén, nem túl zsíros készítmény az arcon). ***(Hazai viszonylatban hajlatokba pasztákat nem, inkább emulziókat, oldatokat, könynyű krémeket szoktunk javasolni.)***

A bőr állapotának megfelelően lipofil bázisú készítmények is hasznosnak bizonyulhatnak, különösen krónikus betegség esetén. Szintén ajánlott a barrier hatást fokozó bőrvédő kenőcsök, fürdőolajok, tusfürdő gélek, emulziók vagy micellás oldatok használata.

A helyi készítmény alkalmazott mennyisége kulcsfontosságú szempont. Ezt ujjbegynyi egységekben (finger tip unit) mérjük: egy ujjbegynyi készítmény az 5 mm-es átmérőjű nyílással ellátott tubusból kinyomott, a disztális bőrredőtől a mutatóujj hegyéig érő

mennyiségű kenőcsöt jelenti (kb. 0,5 g); ez elegendő két felnőttenyérnyi nagyságú területre, ami a felnőttek testfelületének körülbelül 2%-a.[23]

A jó minőségű (kevés kontaktallergént vagy irritatív anyagot tartalmazó) emolliensek költsége gyakran korlátozza ezek alkalmazását, ugyanis ezek a kezelések vény nélkül kapható gyógyszereknek minősülnek (kivéve gyermekek esetében néhány európai országban), és nagy mennyiségre van szükség belőlük (gyakran akár heti 250-500 g).[46]

Emulziók helyett tisztán olajkészítmények, például kókusz- vagy olívaolaj alkalmazása kiszárítja a bőrt és növeli a transepidermalis vízvesztést, ezért használatuk nem ajánlott.[47]

Nem-gyógyszeres hatóanyagokat tartalmazó emolliensek (emolliens plus)

Számos olyan gyógyszernek nem minősülő készítmény érhető el, amely az AE helyi kezelésére alkalmas hatóanyagokat tartalmaz, viszont egyrészt nem felel meg a lokális gyógyszer definíciójának, másrészt nem szükséges így engedélyeztetni. Az európai irányelv „emolliens plus" néven hivatkozik ezekre a készítményekre, és tartalmazhatnak például flavonoidokat, mint a likokalkon A, fehérjementes zabcsírából kivont szaponinokat és riboflavinokat, Aquaphilus dolomiae vagy Vitreoscilla filiformis fajokból származó baktériumlizátumokat, vagy egy szintetikus mentolszármazékot, mint amilyen a mentoxipropán-diol.[45]

Sokféle összetevőt alkalmaznak az emolliens hidratáló hatásának növelésére, például karbamidot vagy glicerint vagy propilén-glikolt. ***(Magyarországon a propilén-glikolt, mint ismert allergént, nem ajánljuk.)*** Az emollienseket dúsíthatják más összetevőkkel is, például hidratálószerekkel vagy tanninnal, ammónium-bitumenszulfonáttal, flavonoidokkal vagy telítetlen zsírsavakkal, mint az omega-3 vagy omega-6 vegyületek.

Egy Cochrane áttekintő vizsgálat összehasonlította a hidratálószereket tartalmazó és nem tartalmazó emollienseket, és azt találta, hogy előbbiek kedvezőbb hatást fejtenek ki a vizsgálóorvos által értékelt súlyosság enyhítésében, valamint alkalmazásukkal kevesebb fellángolás és mérsékeltebb kortikoszteroid-felhasználás volt szükséges.[48] Végeztek vizsgálatokat glicerint tartalmazó hidratálószerek vivőanyaggal vagy placebóval szembeni összehasonlítására is[26,43]. A glicerines csoportban több résztvevő számolt be a bőr állapotának javulásáról, viszont a minimális számottevő különbség (MID) értékét nem érték el[49].

Néhány vizsgálatban olajtartalmú hidratálót hasonlítottak össze a kezelés mellőzésével vagy vivőanyaggal, és nem észleltek szignifikáns különbséget a csoportok között. Egy vizsgálatban kevesebb fellángolás mutatkozott az „olajos" csoportban és csökkent a helyi szteroidok alkalmazása. Összességében a lokális aktív kezelés hidratálószerekkel kombinálva hatékonyabbnak bizonyult az önmagában adott emollienskezelésnél számos kimenetelt vizsgálva.[48,50]

Ajánlott, hogy közvetlenül fürdés vagy zuhanyozás és könnyed bőrszárítás után alkalmazzák az emollienseket. Egy kis vizsgálat azt sugallja, hogy egy önmagában, fürdés nélkül alkalmazott emolliens kapacitásmérés alapján tartósabb lehet.[37]

Csak az ismerten kontakt allergiát okozó proteinjellegű allergéneket vagy hapténeket (például lanolint/gyapjúviasz-alkoholt vagy tartósítószereket, például metil-izotiazolinont)[35] **nem** tartalmazó emolliens készítmények használhatók, különösen 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél.

A remisszió elérése utáni hosszú távú pl. heti kétszeri emolliens terápia megnyújthatja a fellángolás nélküli időszakokat.[50,51] ***(Hazánkban a bázisterápiát preventív céllal is napi szinten javasoljuk.)***

Egyéb összetevők lehetnek a flavonoidok, riboflavinok vagy szaponinok, valamint az Aquafilus dolomiae vagy Vitrioscilla filiformis eredetű baktérium-lizátumok (lásd még az antimikrobiális kezelést)[52-54] vagy a zabcsírák.[51] Telítetlen zsírsavak, például ligetszépeolajból származó gamma-limonénsav vagy halolaj eredetű eikozapentaénsav orális alkalmazását is vizsgálták, amelyek értékes összetevőknek bizonyultak, egyaránt javítva a barrierfunkciót és növelve a betegek általi elfogadást.

Megelőzés szempontjai

Az emolliensek alkalmazásának nyilvánvaló helye van az atópiás ekcéma másodlagos és harmadlagos megelőzésében. Az emolliensek elsődleges preventív hatásairól ellentmondásos bizonyítékok állnak rendelkezésre: Az emolliensekkel napi rendszerességgel kezelt, atópia/AE magas kockázatának kitett újszülötteknél kevesebb allergiás dermatitis és/vagy allergiás szenzibilizáció alakult ki az első életévben.[55,56] Két nagyobb és hosszabb ideig tartó, kevésbé szigorú beavatkozással járó vizsgálatban nem erősítették meg ezeket a hatásokat[57,58], egyes tapasztalt szakorvosok továbbra is magabiztosan alkalmaznak emollienseket AE kockázatának kitett betegeknél az élet korai szakaszában.

Biztonságosság

Az emolliensek alkalmazása biztonságos, leszámítva a kontakt allergia alkalmanként fellépő eseteit. Emolliensek alkalmazása irritatív és allergiás mellékhatásokkal járhat. Olyan betegeknél, akik számára helyi gyulladáscsökkentő kezelés javasolt, az emolliensek önmagukban történő alkalmazása az AE-ban tipikusan előforduló baktérium- vagy vírusfertőzések szóródásának számottevő kockázatával jár.[59]

Az emolliensek kontakt szenzibilizációt kiváltó összetevőket, például emulgeálószereket, tartósítószereket vagy illatanyagokat tartalmazhatnak.[35,60,61] A testtájtól függően lokális irritáció, például szúró vagy égő érzés fordulhat elő „érzékeny bőrű" egyéneknél.[62] Nagyfokú egyéni változatosság mutatkozik abban, hogy kinek a bőre mennyire tolerálja a helyi készítményeket, amit figyelembe kell venni az AE-s betegek ellátása során.

A karbamid irritációt okozhat csecsemőknél, ezért kerülendő ebben a korcsoportban, míg kisgyermekek esetében a felnőtteknél alkalmazottnál alacsonyabb koncentrációval lehet kezelni. Úgy tűnik, a glicerin tolerálhatósága jobb, mint a karbamid és nátrium-klorid elegyéé.[43]

A propilén-glikol könnyen vált ki irritációt két éves kor alatti gyermekeknél. ***(A propilén-glikol emellett ismert allergén.)***

A fürdőolajok nem tartalmazhatnak erős protein allergéneket. A mogyoró- vagy kókuszolaj készítmények fokozhatják a bőrön keresztüli szenzibilizáció kockázatát. A finomított termékek azonban nem tartalmaznak fehérje allergéneket.[38]

3. Gyulladáscsökkentő kezelés

Ajánljuk a helyi kortikoszteroidok (TCS) alkalmazását gyulladáscsökkentő szerként.	↑↑	>75% (24/26) Szakértői konszenzus
Ajánljuk a topikális kalcineurin gátlók (TCI) alkalmazását gyulladáscsökkentő szerként.		

Javasoljuk, hogy a gyulladáscsökkentő lokális szerek adagolását az ujjbegy-egység mennyiség (fingertip unit) szerint alkalmazzák.	↑	>75% (23/26) Szakértői konszenzus

Javasoljuk akut AE esetén nedves kötés használatát hígított (lásd a szövegben) vagy alacsony potenciájú kortikoszteroiddal.	↑	>50% (14/22) Szakértői konszenzus

A TCS-ek alkalmazását AE esetében különösen **ajánljuk** akut fellángolások kezelésére.	↑↑	100% 100%-os egyetértés (23/23) Szakértői konszenzus
Ajánljuk, hogy vegyék figyelembe és megfelelő módon beszéljék meg a beteg aggodalmait vagy félelmeit a kortikoszteroidok mellékhatásaival kapcsolatban.		
Ajánljuk TCI-k alkalmazását különösen olyan bőrterületeken, ahol TCS alkalmazása miatt fennáll a bőratrófia kockázata (arc, hajlatok, anogenitális terület).		

Javasoljuk, hogy először helyi kortikoszteroidokkal végezzék a kezelést, mielőtt TCI-re váltanak, mert ezzel csökkenthető a bőrön jelentkező szúró és égő érzés kockázata.	↑	100% 100%-os egyetértés (23/23) Szakértői konszenzus

Ajánljuk proaktív kezelés alkalmazását (pl. heti kétszeri használva) megfelelő TCS-sel vagy megfelelő TCI-vel (lásd a szövegben), melyek csökkentik a relapszus kockázatát és javítják a betegség kontrollját.	↑↑	100% 100%-os egyetértés (22/22) Szakértői konszenzus

A hatékony lokális terápia pillérét három alapelv adja: megfelelő erősség, megfelelő adagolás és helyes alkalmazás.[63] A jelenleg engedélyezett lokális gyulladáscsökkentő kezelések a kortikoszteroidok (TCS), a kalcineurin inhibitorok (TCI) és egy foszfodiészteráz-4 (PDE-4) inhibitor, amely engedélyezett az EU-ban, de még nincs forgalomban.

A fejezet célja az volt, hogy áttekintést adjon a jelenlegi helyi kezelések hatékonyságáról és biztonságossági profiljáról, valamint összefoglalja az AE új lokális kezeléseit.

Ismert adatbázisok szisztematikus keresésével áttekintettük a jelenlegi konszenzus dokumentumokat.

A helyi gyulladáscsökkentők alkalmazott mennyiségét ujjbegy-egységben kell megadni (lásd az Emolliens terápia fejezetben). A lokális kezelést lehetőleg hidratált bőrön kell alkalmazni, különösen kenőcsök használatakor („áztatás és védelem” megközelítés).

A lokális gyulladáscsökkentő kezelés kétféle megközelítéssel végezhető: reaktív, illetve proaktív formában. Reaktív kezelési protokoll szerint a gyulladáscsökkentő helyi terápiát csak a tünetes bőrön alkalmazzák, és a látható tünetmentesség, vagy csaknem tünetmentesség esetén elhagyják vagy gyorsan lecsökkentik azt. A proaktív kezelést egy előre meghatározott, hosszú távú gyulladáscsökkentő kezelés alkotja, amelyet rendszerint hetente kétszer alkalmaznak a korábban érintett bőrterületeken, és ezt kombinálják az emolliensek szabad napi alkalmazásával a teljes testen. Továbbá ilyen esetben előre meghatározott időrendet állapítanak meg a klinikai kivizsgálásokra.[64] A proaktív kezelést az akut fellángolás kezelése után kezdik meg, amikor a léziókat sikerült a szokásos gyulladáscsökkentő terápia alkalmazásával kezelni. A proaktív ellátás időtartamát rendszerint a betegség súlyosságához és fennállásához igazítják. [65]

Az akut, erozív és nedvedző léziókkal érintett betegek, valamint a gyermekek néha nem tolerálják a standard lokális alkalmazást, ezért először „nedves kötéssel” kell

őket ellátni a nedvezés megszűnéséig. Klinikailag felülfertőződött bőr gyanúja esetén megfontolandó orális antibiotikum alkalmazása. A gyógyszeres nedves kötések nagyon hatásosak akut AE-ben és javítják a toleranciát. A hígított vagy alacsony potenciájú kortikoszteroidokkal (II., III. csoport, jellemzően alkalmazott hígítások 1:3-1:10, általában pár napig elegendő) együtt alkalmazott nedves kötések biztonságos krízis intervenciós kezelések súlyos és/vagy refrakter AE-fellángolások esetén; a kortikoszteroidok átmeneti szisztémás biológiai aktivitásával, mint az egyetlen jelentett súlyos mellékhatással.[66-69]

A nedves kötések elkészíthetők lokális kortikoszteroid krémekkel és kenőcsökkel.[70] Ugyanakkor ez a kezelési módszer még nem standardizált, és csupán gyenge minőségű bizonyítékok támasztják alá azt, hogy hatásosabb volna az AE hagyományos, helyi szteroidokkal végzett kezelésénél. A kevésbé érzékeny bőrfelületeken rövid időszakokban alkalmazott egyszerű vagy okkluzív gyógyszerek szintén fokozhatják a hatékonyságot és felgyorsíthatják a tünetek elmúlását.

3.1. Lokális kortikoszteroidok

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

A lokális kortikoszteroidok (TCS) első vonalbeli gyulladáscsökkentő kezelésre alkalmazott készítmények, amelyeket jellemzően szükség esetén (viszketés, álmatlanság, új fellángolás) az akut gyulladással érintett bőrfelszínre kennek.[71,72] A TCS-ek lipofil jellege és alacsony molekulatömege megfelelő bejutást és egy citoplazmában lévő szteroid receptorhoz való kötődést biztosít a bőrben. A CS-receptor komplex transzkripciós faktorként kettős hatást fejt ki: csökkenti a proinflammatorikus citokinek szintézisét, valamint növeli az anti-inflammatórikus mediátorok szintézisét.

A helyi kortikoszteroidok Niedner szerinti csoportosítása az erősségükön alapul: a leggyengébbek az I. osztályba, a szuperpotens hatásúak pedig a IV. osztályba tartoznak.[73] Ezt az osztályozást egész Európában alkalmazzák, Franciaországot kivéve, ahol az osztályozás hasonló, de fordított. Ebben az irányelvben végig ezt az osztályozást használjuk. Az amerikai osztályozás eltér ettől, ott 7 csoportot különítenek el VII. (leggyengébb) és az I. (leghatásosabb) között.

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

TCS választásakor nem csak az erősséget, hanem a gyógyszerformulát, a beteg életkorát, valamint a gyógyszerrel kezelendő testterület nagyságát is figyelembe kell venni. Gyermekeknél rutinszerűen gyenge vagy közepes erősségű TCS-ek alkalmazhatók. Serdülőkorú és felnőtt betegek alkalmazhatnak erős vagy nagyon erős lokális kortikoszteroidokat szakorvos felügyelete mellett AE akut fellángolása esetén, rövid ideig.

Néha fiatalabb korcsoportokban is alkalmaznak erős vagy nagyon erős TCS-eket szakorvos felügyelete mellett.

Az arc és különösen a periorbitalis régió, illetve egyéb érzékeny területek (hajlatok, nyak) kezelésére kizárólag enyhe vagy közepes erősségű (I. és II. osztályú) TCS-ek használhatók.[74]

(Valóban fontos a gyulladásos lézió lokalizációja is, nem mindegy, hogy melyik bőrterületen milyen topikális szteroidot választunk.)

A betegség enyhe formájában kis mennyiségű TCS heti kétszer-háromszor alkalmazva (a havi mennyiség átlagosan 15g csecsemőknél, 30g gyermekeknél és 60–90g a serdülőknél és felnőtteknél, durván becsülve az érintett testfelület nagyságához) emolliensek mindennapos bő alkalmazása mellett kedvező heti fenntartó kezelési rutint eredményez.

Emellett a középsúlyos-súlyos AE-vel érintett betegek számára előnyös lehet a közepesen erős vagy erős TCS-sel végzett hosszú távú proaktív kezelés. Flutikazon-propionát vagy metilprednizolon-aceponát (III. osztályú TCS) heti kétszeri alkalmazása szignifikánsan csökkentette az AE fellángolásának kiújulását. Klinikai vizsgálatokon kívül hasonló tapasztalatokat is szereztek egyéb III. osztályú, sőt, II. osztályú TCS-ekkel.[71,72,75]

Biztonságosság

Az erős és nagyon erős, III. és IV. osztályú TCS-ek szisztémásan felszívódhatnak, és nagyobb valószínűséggel okozhatnak mellékvesefunkció-depressziót, mint az I. és a II. csoportba tartozó TCS-ek, viszont szisztémás hatásaik gyorsabban mérséklődnek a bőr barrierfunkciójának gyorsabb helyreállása következtében, és a hosszú távú TCS-alkalmazás következtében fellépő szignifikáns mellékvese-szupresszió esetei igen ritkák.[76] Ghajar és mtsai 9 vizsgálatot (n=371) tekintettek át, amelyekben két heti TCS-alkalmazás után mérték meg a szérum kortizol szintjét. A gyenge vagy közepes erősségű TCS-eknél nem mutatkozott mellékvese-szupresszió kockázata rövid távú alkalmazást követően.[77] Fishbein és mtsai 12 vizsgálatot tekintettek át, ahol 2224 gyermeknél használtak TCS-t. 157 résztvevőből 4-nél (3%) számoltak be enyhe mellékvese-szupresszióról.[78]

A TCS-ek mellékhatásai különféle bőrelváltozások formájában jelenhetnek meg, amelyek többnyire atrófiás jellegűek – kivéve a kortikoszteroidokkal szembeni kontakt allergiát ***(ami egyébként nagyon ritka)***. A bőrelváltozások megmutatkozhatnak a bőr elvékonyodása, teleangiectasia kialakulása (rubeosis steroidica), spontán hegesedés (pseudocicatrix stellata), ecchymosis, striae distensae (striák) és hypertrichosis formájában.[79]

Egy áttekintő tanulmány 11 vizsgálat eredményeit bemutatva azt találta, hogy TCS alkalmazása után az égő érzés, viszketés, irritáció vagy melegségérzet prevalenciája <1% és 6% között alakult.[80]

Csecsemőknél az erős TCS-ek pelenkával fedett területen való helytelen alkalmazása granuloma gluteale infantumhoz, vagy iatrogén Cushing-kór kialakulásához vezethet.[81]

A TCS-ek szemészeti szövődményeinek kockázata alacsony. TCS alkalmazása a szemhéjon vagy a periorbitalis területen AE-s felnőtteknél még hosszú idő alatt sem társult glaucoma vagy cataracta kialakulásával.[82] Vannak azonban egyedi esetek, amelyekben a szembelnyomás fokozódásáról számoltak be TCS lokális alkalmazását követően, emiatt az orvosoknak tisztában kell lenniük ezzel a lehetséges kockázattal.[83,84]

Az arcon rozáceaszerű perioralis dermatitist válthat ki erős vagy nagyon-erős (III., IV. osztályú) TCS helytelen, hosszú távú alkalmazása, a bőr pedig TCS-függővé válhat („vörös arc szindróma" vagy „kortikoszteroid-függőségi szindróma"). Erre az állapotra perzisztáló erythema, égő és szúró érzés jellemző, és elsősorban az arcon valamint a női genitália területén jelenik meg.[85]

(A lokális szteroidok krónikus bőrbetegeken történő szükséges időtartamú, erősségű és minőségű alkalmazása bőrgyógyászati kompetencia. Megfelelő alkalmazásuk mellett a modern szteroidkészítmények mellékhatásai nem jelentkeznek, vagy minimalizálhatók. A szteroid-fóbia ezért nem indokolt. A betegek tájékoztatása és oktatása ebben a témában elengedhetetlen.)

Monitorozás

Erős hatású TCS hosszú távú alkalmazása esetén nagyon fontos a kután mellékhatások fizikális vizsgálattal történő monitorozása.

A numerikus értékelő skálával (NRS) mérhető viszketés a kezelésre adott válasz értékelésének kulcsfontosságú tünete, azaz a dózis csökkentését nem szabad addig megkezdeni, amíg a viszketés javarészt nem múlt el. Az emollienssel végzett folyamatos bőrápoló kezelés mellett gyenge vagy közepes erősségű TCS napi egyszeri vagy kétszeri alkalmazása lehet szükséges ahhoz, hogy a viszketés kezdeti tüneteit csökkenteni lehessen, de rendszerint napi egy, megfelelően adagolt kezelés elegendő.[86,87] A dózist általában fokozatosan csökkentik a rebound elkerülése céljából, bár ennek hasznát egyetlen kontrollált vizsgálatban sem igazolták. Dózis-csökkentési stratégiák lehetnek a gyengébb kortikoszteroidra való váltás, vagy az erősebb készítmény alkalmazása ritkábban (intermittáló kezelés). A legkonstruktívabb megoldás a szteroidhasználat mérséklésére és a szteroidokkal összefüggő mellékhatások elkerülésére az, ha a gyulladáscsökkentő kezelést korán kezdik el és intenzíven alkalmazzák az akut fellángolások során.[63]

Kombinálása egyéb kezelésekkel

A TCS kombinálása lokális kalcineurin inhibitorokkal (TCI) ugyanazon az érintett területen nem tűnik hasznosnak. Legalábbis súlyos AE-s gyermekeknél, ahol az 1%-os pimekrolimusz és flutikazon kombinációjának hasonló hatékonysági és biztonságossági

profilja volt, mint az önmagában alkalmazott flutikazonnak.[88] Elterjedt gyakorlat, hogy az érzékeny testfelületeket, például az arcot (mint a bőr elvékonyodására hajlamos területet) TCI-vel kezelik, míg az egyéb érintett testtájakon egy TCS-t alkalmaznak, azonban az I. és II. osztályú TCS-ek ugyanolyan hatásosan alkalmazhatók az arcon és a nyakon akut fellángolások esetén. Megfontolandó a kezdeti TCS kezelés akut fellángolásnál az érintett betegeknél, a TCI által kiváltott helyi reakciók (szúró és égő érzés) minimalizálása céljából.[65]

Különleges megfontolások

A betegek meglehetősen gyakran tartanak a kortikoszteroidok mellékhatásaitól (ezt nevezik kortikofóbiának), amit szükséges felismerni (pl. TOPICOP pontszámmal[89]) és megfelelő módon kell vele foglalkozni az adherencia javítása és az elégtelen mértékű kezelés elkerülése céljából.[90-92]

Terhesség és szoptatás esetén gyengébb hatású TCS-t kell alkalmazni ahol lehetséges (lásd a Terhességről szóló fejezetben).

3.2. Lokális kalcineurin gátlók

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

Két lokális kalcineurin inhibitor (TCI), a takrolimusz kenőcs és a pimekrolimusz krém engedélyezett az AE kezelésére. Az 1%-os pimekrolimusz krém és a 0,03%-os takrolimusz kenőcs 2 éves kortól engedélyezett az EU-ban. A 0,1%-os takrolimusz kenőcs kizárólag 16 éves és idősebb betegek számára engedélyezett. A TCI-k a kalcineurin nevű foszforiláz enzim aktivitásának gátlásával, és ezen keresztül a T-limfociták aktiválódásának megakadályozásával fejtik ki immunszupresszív hatásukat. A TCI-k transzepidermális bejutása kisebb, mint a TCS-eké.[93,94] A TCI-k első vonalbeli kezelésként alkalmazhatók érzékeny területeken, ahol a TCS-ek használata valószínűleg mellékhatásokkal járna, illetve olyan területeken, ahol TCS-ek már okoztak mellékhatásokat. Mindkét gyógyszerforma hatékonyságát igazolták vivőanyaggal összehasonlított klinikai vizsgálatokban, rövid (három hét)[95,96] és hosszú távú, egy évig terjedő alkalmazás esetén.[97,98]

A takrolimusz kenőccsel végzett hosszú távú monoterápia hatásosságát igazolták gyermekeknél és felnőtteknél.[99-101] Felnőtteknél a 0,1%-os takrolimusz kenőccsel végzett hosszú távú proaktív kezelés a III. osztályba tartozó TCS-ekhez hasonló kedvező hatásosságot mutatott a fellángolások megelőzésében.[100] A proaktív takrolimusz kenőcs igazoltan biztonságos és hatásos volt 1 éven át a fellángolások számának mérséklésében, valamint az életminőség javításában felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt; a pimekrolimusz krémmel ezeket nem igazolták.[102,103] A pimekrolimusz krémet csecsemőknél és gyermekeknél tanulmányozták TCS-sel kombinációban alkalmazva[104,105], oly módon, hogy az utóbbit fellángolás esetén használták. Kevesebb adat érhető el 2 éves-

nél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan.[106,107] Gyermekeknél beszámoltak arról, hogy a 0,03%-os takrolimusz kenőccsel végzett heti kétszeri kezelés csökkentette a fellángolások számát és meghosszabbította a fellángolás-mentes periódusok hosszát.

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

A 0,1%-os takrolimusz kenőcs gyulladáscsökkentő potenciálja hasonló az erős (III. osztályú) kortikoszteroidokéhoz[99,100,108], és a 0,1%-os takrolimusz kenőcs egyértelműen hatásosabb az 1%-os pimekrolimusz krémnél.[101]

A TCS-ek és a TCI-k napi rendszerességgel alkalmazhatók AE akut fellángolása esetén. A heti kétszer vagy háromszor alkalmazott intermittáló kezelés hatásosságát több vizsgálatban is tanulmányozták.[102,103]

Biztonságosság

Számos klinikai vizsgálatban és regiszterben beszámoltak mindkét TCI biztonságossági adatairól, valamint közreadtak jó minőségű, hosszú távú biztonságossági adatokat takrolimusszal végzett 10 éves és pimekrolimusszal végzett 5 éves vizsgálatokról, amelyek igazolták ezen gyulladáscsökkentő kezelések biztonságosságát a mindennapi gyakorlatban.[109,110]

A TCI-k egyike sem indukál bőratrófiát.[111,112] Emiatt ezeket a szereket előnyben részesítik TCS használata helyett az érzékeny bőrterületeken, például a szemhéjon, perioralisan, a genitáliák területén, a hónalj területén vagy a lágyékhajlatokban, és ezen tulajdonságuk alkalmassá teszi ezeket hosszú távú kezelésre. Továbbá a TCI alkalmazása érzékeny területeken potenciálisan visszafordíthatja a TCS-ek egyes mellékhatásait.[113]

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatás átmeneti melegség, bizsergő vagy égő érzés az alkalmazás helyén, amely akár 1 óráig is tarthat.[88,100] Ez a mellékhatás azonban általában néhány napon belül eltűnik.[114] ***(Ezen mellékhatás kivédésére a megfelelően alkalmazott bázisterápia - emolliens kezelés- jó hatékonyságú.)*** Néhány betegnél emellett az AE átmeneti romlása is fellép. Ezek a mellékhatások gyakoribbak takrolimusz kenőccsel, mint pimekrolimusz krémmel, különösen akut bőrgyulladás során történő alkalmazás esetén. Néhány betegnél ezek annyira súlyosak, hogy a kezelést azonnal megszakítják. Emiatt megfontolandó akut fellángolás esetén TCS-kezelés kezdeti alkalmazása az érintett betegeknél az alkalmazási helyen kialakuló reakciók minimalizálása céljából.[65] Néhány betegnél az alkoholfogyasztás az arc átmeneti, de jelentős kipirulását válthatja ki, mely ártalmatlan, de zavaró mellékhatás nagyon kiszámíthatatlanul jelentkezik még ugyanazon betegnél is.

Egyes vizsgálatokban generalizált vírusfertőzéseket, például eczema herpeticumot vagy eczema molluscatumot figyeltek meg TCI-kezelés során[115,116], azonban nagyszámú klinikai vizsgálatban nem igazoltak nagyobb gyakoriságot vagy a vírusfertőzésnek csak átmeneti fokozódását mutatták.[115,117-119]

Állatkísérletek eredményeinek kezdeti aggályai után, melyek eredményeként az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) az ún. „black box" figyelmeztetést írta elő, a humán vizsgálatokban nem találtak a lymphoma kockázatának növekedését alátámasztó meggyőző bizonyítékokat.[120] Egy hosszú távú, 10 éves biztonságossági vizsgálatban, ahol 0,03%-os vagy 0,1%-os takrolimusz kenőcsöt alkalmaztak gyermekeknél, nem igazolták rák vagy lymphoma kockázatának megemelkedését.[121] TCI alkalmazása nem jár a non-melanoma bőrtumor, más tumorok vagy a fotokarcinogenitás kockázatának fokozódásával.[110,122-126] Egy több mint 90 000 résztvevővel végzett, tíz éves retrospektív kohorsz vizsgálatban nem figyelték meg a bazálsejtes carcinoma vagy a laphámsejtes carcinoma kockázatának emelkedését.[127] A JOELLE vizsgálat a lymphoma és a bőrrákok kockázatát tanulmányozta TCI és TCS alkalmazása mellett egy igen nagy, gyermek és felnőtt betegekből álló kohorszban, és pozitív összefüggést találtak. A vizsgálat elrendezése miatt azonban nem zárható ki bizonyos tényezők – például a betegség súlyossága – zavaró hatása.[128] Egy közelmúltban végzett gyermekgyógyászati, prospektív, megfigyeléses kohorsz vizsgálatban (APPLES, n=7954) nem figyeltek meg szignifikáns összefüggést a takrolimusz rendszeres alkalmazása és a lymphoma kockázata között a több mint 10 éves követési időszak során. Ugyanakkor figyelembe véve azt, hogy a ciklosporin (kalcineurin gátló) hosszú távú orális alkalmazása a fotokarcinogenitás kockázatának emelkedésével jár szolidszerv-transzplantációban részesült betegeknél, a bőr napfényexpozícióját minimálisra kell csökkenteni, valamint minden TCI-t alkalmazó beteg számára hatásos UV-védelmet kell ajánlani napvédők alkalmazásával és megfelelő ruházat viselésével. Továbbá TCI és fototerápia egyidejű alkalmazása kerülendő.[129]

A kezelőorvosnak figyelembe kell vennie a TCI-gátlók alkalmazására vonatkozó „black box" figyelmeztetést, és meg kell beszélnie azt a beteggel a terápiakövetés javítása érdekében, még úgy is, hogy megfigyeléses vizsgálatokban nem tapasztaltak meggyőző összefüggést a hosszú távú TCI-alkalmazás és a rák kialakulása között.[121]

Monitorozás

TCS és TCI hosszú távú alkalmazása esetén nagyon fontos a kután mellékhatások fizikális vizsgálattal történő monitorozása. (lásd még a fenti fejezetet)

Különleges megfontolások

Bár a TCI-k alkalmazása nem engedélyezett terhességben és szoptatás idején (lásd a Terhesség fejezetben), lehetőség van indikáción túli (off-label) alkalmazásra terhesség alatt és szoptatás idején, mert a teljes hatóanyagcsoportra vonatkozóan nem számoltak be teratogén potenciálról.[130]

3.3. Lokális foszfodiészteráz-4 gátlók

Hatásmechanizmus és hatékonyság

A krizaborol, lokális foszfodiészteráz-4 (PDE-4) gátló, engedélyezett enyhe-középsúlyos AE kezelésére 2 éves és idősebb betegeknél az Amerikai Egyesült Államokban, Kanadában, Ausztráliában, Izraelben és Hongkongban. A krizaborolt 2020-ban engedélyezték az Európai Unióban, viszont nem került forgalomba az európai piacon.

A PDE-4 gátlása az intracelluláris cAMP szintjének növekedéséhez vezet, amely a gyulladásos citokinek mennyiségének csökkenését eredményezi.[131] Több vizsgálatban is beszámoltak a krizaborol gyulladást és viszketést csökkentő hatásairól AE-ben.[132,133] Fahrbach és mtsai kilenc randomizált, kontrollált vizsgálat szisztematikus áttekintésével igazolták a krizaborol hatásosságát[134], azonban a kiindulási EASI csak három vizsgálatban volt ismert, a SCORAD értékek pedig egyikben sem, a hatékonyságot az ISGA (Investigator Static Global Assessment, ISGA) alapján határozták meg.[134] Emiatt jelenleg a krizaborol hatásosságát nem lehet közvetlenül összehasonlítani a TCI-k vagy a TCS-ek hatásosságával. Az elérhető adatok alapján úgy tűnik, hogy a PDE-4-inhibitorok hatékonysága hasonló az enyhe TCS-ek vagy a pimekrolimusz effektivitásához, ugyanakkor további vizsgálatokra van szükség.

Biztonságosság

A krizaborol bejelentett mellékhatásai az alkalmazás helyén érzett rövid ideig tartó fájdalom, égő vagy szúró érzés voltak.[135] A hosszú távú, 48 hetes biztonságossági profilja is kedvező volt.[136]

Különleges megfontolások

További, vizsgálat alatt álló topikális foszfodiészteráz-4 gátlók a lotamilaszt (RVT-501), a difamilaszt (OPA-15406) és az AN2898.[137-139]

3.4. Várható új lokális kezelések

A jövőben várható loikális kezelések közé számos Janus-kináz (JAK) gátló tartozik. Az első ígéretes, II. fázisú klinikai vizsgálati adatokat a tofacitinib lokális JAK-inhibitorral kapcsolatban közölték, azonban az ígéretes eredmények ellenére leállították a további klinikai fejlesztési programot.[75] A delgocitinib AE-ben történő alkalmazását már engedélyezték Japánban.[140,141] Egy 4 hetes vizsgálatban a ruxolitinib, szelektív JAK-1 és JAK-2 inhibitor, hasonló vagy jobb hatákonyságot mutatott enyhe-középsúlyos AE-ben, mint a triamcinolon krém (III. osztályú TCS).[142] Egyéb, hasonló vagy eltérő szelektivitá-

sú, lokális terápiában alkalmazható JAK-gátlók (beprocitinib) fejlesztései is elindultak már, azonban ezek egyike sem engedélyezett jelenleg Európában.

További várható kezelés például a tapinarof nevű aril-hidrokarbonreceptor-agonista, amely nagyobb hatékonyságot mutatott az AE kezelésében a napi kétszer alkalmazott placebonál 12 hét elteltével[143].

A PAC-14028 jelölésű tranziens receptor potenciál vanilloid-1- (TRPV1) antagonistát egy II.b fázisú vizsgálatban tanulmányozták enyhe-középsúlyos AE-ben; a hatóanyag alkalmazásakor szignifikánsan nagyobb mértékű IGA-csökkenés mutatkozott, mint csak vivőanyag mellett. Bár a SCORAD és az EASI alapján javult az AE, a PAC-14028 hatásai nem voltak statisztikailag szignifikánsak a vivőanyaghoz képest.[144]

4. Antimikrobiális kezelés

Javasoljuk lokális fertőtlenítő kezelés – például 0,005%-os nátrium-hipokloritos fürdő – alkalmazását azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében visszatérő bőrfertőzések szerepelnek.	↑	100% 100%-os egyetértés (24/24) Szakértői konszenzus

4.1. Antibakteriális kezelés

Azt **ajánljuk**, hogy csak azoknál az AE-s betegeknél végezzenek rövid távú szisztémás antibiotikum-kúrát, akiknél kiterjedt, klinikailag felülfertőzött elváltozások állnak fenn.	↑↑	100% 100%-os egyetértés (25/25) Szakértői konszenzus
Nem javasoljuk, hogy hosszú távon alkalmazzanak lokális antibiotikumokat, ugyanis fennáll a rezisztencia kialakulásának kockázata.	↓	
Javasoljuk a lokális gyulladáscsökkentő kezelések folytatását a *Staphylococcus aureus* felülfertőzéses epizódok kezelése során.	↑	

A *Staphylococcus aureus* (SA) általi kolonizáció AE-s betegeknél jellemzően 80% feletti a lézionális, illetve 40% a nem-lézionális bőrön, míg egészségeseknél 10%; ez azonban nagyban függ az alkalmazott tenyésztési módszerektől. A kolonizáció gyakorisága korrelál a betegség súlyosságával.[145] A lokális szteroidok és kalcineurin inhibitorok csökkentik az SA-kolonizáció arányát AE-ben. Ugyan az AE-s betegek hajlamosak SA

bőrfertőzésekre, az SA által kolonizált AE-s betegek többségénél nem láthatók a fertőzés nyilvánvaló jelei (azaz nedvedző, mézszínű pörkök és pustulák). Az AE fellángolásai során bekövetkező bőrgyulladás klinikai jelei átfedhetnek a bőrfertőzés jeleivel, ami megnehezítheti magának a bőrfertőzésnek a diagnózisát.[146] A baktériális mintavétel gyakran nem jelent segítséget, ugyanis nincs hatással a kezelési megközelítésre, kivéve ha a beteget rezisztens baktériumtörzsek fertőzték meg. Noha az SA az AE fellángolásainak számottevő kiváltó ingere, az AE kialakulásában betöltött szerepe máig vita tárgya. Az SA többféle mechanizmus által is gerjeszthet ekcémás gyulladást: ilyen például a szuperantigén toxinok leadása, amelyek fokozzák a szuperantigén-specifikus és allergénspecifikus T-sejtek aktiválódását, az IgE anti-staphylococcus antitestek kifejeződése, valamint fokozott IL-31-expresszió, amely viszketéshez és annak folytán vakarózáshoz vezet.[146,147] A vakarózás előszeretettel az SA bőrön való megjelenési helyén zajlik, és az SA-eredetű ceramidáz mennyiségének növekedése súlyosbítja a bőr barrierfunkciójának károsodását. Továbbá a szuperantigének termelődése fokozza az alternatív glükokortikoid-receptorok expresszióját, amelyek nem kötődnek a lokális kortikoszteroidokhoz, ami következtében kezelési rezisztencia jelentkezik[148]. Az AE-hez társuló Staphylococcusok általi biofilm-képződés szintén komoly szerepet játszik a verejtékmirigyek kivezető csöveinek elzáródásában, mely gyulladáshoz és viszketéshez vezet[148].

George és mtsai Cochrane-adatbázison alapuló, 41 vizsgálatot és 1753 résztvevőt áttekintő közleményükben[149] az AE-s betegek bőrén lévő SA mennyiségének csökkentésére irányuló különböző beavatkozások hatását értékelték. Négy vizsgálatban orális antibiotikumokat hasonlítottak össze placebóval. Nem találtak különbséget a súlyosság globális értékelésében (RR: 0,80, 95%-os CI: 0,18–3,50; 2 RCT; MINŐSÉG: alacsony minőségű), míg az életminőségre (QoL) vonatkozóan nem, vagy csekély hatásról számoltak be (MD: 0,11, 95%-os CI: -0,10–0,32; 1 RCT; MINŐSÉG: közepes minőségű). Tizennégy vizsgálatban lokális kortikoszteroidok és antibiotikum kombinációját hasonlították össze lokális szteroid monoterápiával. A szteroid-antibiotikum kombinációt alkalmazó résztvevőknél kicsivel nagyobb mértékben javulhatnak az általános jelek és tünetek (RR: 1,10, 95%-os CI: 1,00–1,21; 3 RCT; MINŐSÉG: alacsony minőségű). Az életminőségre vonatkozóan nem, vagy csekély hatást tapasztaltak (MD: -0,18, 95%-os CI: -0,40–0,04; 1 RCT; MINŐSÉG: közepes minőségű). A hipós fürdő és a placebo, illetve a fürdőemolliensek alkalmazásának összehasonlításakor nem találtak különbséget a globális javulást illetően az egy hónapos követés alatt (RR: 0,78, 95%-os CI: 0,37–1,63; 1 RCT; MINŐSÉG: alacsony minőségű), az életminőségre vonatkozóan pedig nem, vagy csekély különbséget dokumentáltak (MD: 0,90, 95%-os CI: -1,32–3,12; 1 RCT; MINŐSÉG: közepes minőségű).

Mindhárom beavatkozás esetén a kezelés abbahagyásához vezető nemkívánatos események ritkák voltak, a rendelkezésre álló bizonyítékok pedig nem voltak elég megfelelőek. Az antibiotikum-rezisztenciát illetően nem igazoltak szignifikáns különbséget a gyógyszeres és a placebo csoportok közt, az eredmény azonban nem erős, mert a bizonyítékok is nagyon rossz minőségűek.

Nyolc randomizált, kontrollált vizsgálatban a kötszerek hatását (ezüst tartalmú) placebohoz viszonyították; a vizsgálatokat nehezen lehetett összesíteni a heterogén felépítésük miatt, viszont nem volt különbség az alkalmazási csoportok közt. Juenger és mtsai[150] nem tapasztalt különbséget az AE általános betegségkontrolljára kifejtett hatásban az ezüst tartalmú és a nem-ezüst tartalmú kötszereket alkalmazó csoportok között (RR: 2,40; 95%-os CI: 0,91–6,36; RoB: magas), és Gauger és mtsai [151] sem számoltak be a csoportok közti szignifikáns különbségről az életminőségi kérdőívet illetően (RoB: magas). Az eredmények összefoglalását bemutató (módosított) táblázatokat lásd a III. mellékletben.

4.2. Antivirális kezelés

Ajánljuk eczema herpeticum esetén késedelem nélkül a szisztémás antivirális terápia, például aciklovir alkalmazását.	↑↑	100%
Ajánljuk a védőoltások alkalmazását a nemzeti irányelveknek megfelelően.	↑↑	100%-os egyetértés (25/25) Szakértői konszenzus

AE-s betegeknél gyakrabban fordulnak elő vírusfertőzések – például herpes simplex, varicella zoster, molluscum contagiosum, feketehimlő és coxsackie vírusok –, mint egészségeseknél, és a betegségek hajlamosabbak disszeminált, kiterjedt formában megjelenni.[152]

Az **eczema herpeticum (EH)** a herpes simplex vírus (HSV) általi fertőzés disszeminált formája, az AE potenciálisan súlyos szövődménye, amely azonnali orvosi beavatkozást igényel. Az elsősorban gyermekkorú betegeknél kiterjedten hólyagcsák, láz és lymphadenopathia jelentkezik, valamint szövődményként kialakulhat pl. keratoconjunctivitis, meningitis és encephalitis. Az EH első megjelenésének és a visszatérő formájának is hajlamosító tényezői az AE korán kialakuló és súlyos, valamint a nem kezelt formái, magas IgE-szintekkel és atópiás társbetegségekkel (extrinszik AE). A lokális kortikoszteroidokkal vagy kalcineurin gátlókkal végzett korábbi kezelések nem növelik az EH kialakulásának kockázatát. Nincsen olyan bizonyíték, amely a lokális gyulladáscsökkentő kezelések megszakítását ajánlaná az EH fellépésekor.[153] Az EH kezelésében alkalmazott szisztémás gyógyszerek az aciklovir vagy a valaciklovir.[154] A kezelést azonnal el kell kezdeni, amint megszületett a klinikai diagnózis.[155]

A **varicella zoster** vírus (VZV) fertőzés immunkompetens gyermekeknél általában enyhe, spontán gyógyuló betegség. Ugyanakkor ismert, hogy a fertőzés megkönnyíti a másodlagos helyi vagy szisztémás bakteriális fertőzések kialakulását, és különös aggodalomra ad okot AE-s gyermekeknél. Korábbi vizsgálatokban a VZV elleni védőoltás biztonságosságát és hatékonyságát igazolták ezeknél a gyermekeknél, akik számára láthatóan előnyös ez a vakcinálás.[156] Továbbá AE-s betegeknél a VZV vakcinára adott

immunválasz hasonló az egészséges gyermekekben kialakulóhoz.[157] Mindezek miatt az atópiás gyermekek szüleit bátorítani kell, hogy teljes körűen immunizálják gyermekeiket a vonatkozó helyi irányelvek szerint.

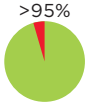
A molluscum contagiosum vírus (MCV) általi fertőzés általában jóindulatú és spontán gyógyul, viszont gyakran fordul elő súlyos AE-s betegeknél. Nagyon sokféle lokális kezelésről számoltak be, például a kantaridin, kálium-hidroxid, tretinoin krém, lokális cidofovir és egyebek.[158] A fizikai formájú beavatkozások, pl. krioterápia és kürettázs, szintén hatásosak, de a gyermekek általában nehezen tolerálják, és az MCV fertőzések spontán gyógyulása miatt rendszerint szükségtelenek.[59] Az AE lokális TCS kezelését TCS folytatni kell az MCV-fertőzés alatt is.

Az **eczema vaccinatum (EV)** a feketehimlő elleni oltás szövődménye, amely előfordulhat AE-s betegekben. A vaccinia vírus szóródása kiterjedt kiütéseket és súlyos szisztémás betegséget okoz, melynek becsült halálozási aránya 5-40%.[159] Emiatt a feketehimlő elleni védőoltás ellenjavallt a korábbi vagy jelenleg is fennálló AE-ben szenvedő betegeknek.[160] Az EV megelőzésére vagy kezelésére megoldást nyújthat az attenuált vakcina (módosított Ankara vaccinia vírus) és három antivirális szer is a vaccinia-immunglobulin mellett.[161,162] Amennyiben feketehimlő-járvány kitörése miatt sürgősséggel tömeges vakcinálás válna szükségessé, a vakcinálási stratégiát – például helyi vagy tömeges oltás alkalmazása – a döntéshozóknak kell meghatározniuk.

Az eczema coxsackium (EC) a coxsackievírus fertőzés disszeminált formája, amely elsősorban aktív AE léziókat mutató gyermekekben fordul elő.[163] A coxsackie vírus A6 törzse a betegség atípusos manifesztációihoz vezet, amelyeket diffúz (törzsre kiterjedő tünetek), acralis (elsősorban acralis megjelenésű tünetek), vagy eczema coxsackium (kiterjedt tünetek az ekcémával fedett területeken) formákra oszthatunk.[164] Ez a kiütés összekeverhető bullosus impetigóval vagy eczema herpeticummal. A tüneti kezelés lokális szteroidok és nedves kötés alkalmazásából áll.[165, 166]

Minden AE beteg esetén követni kell az ajánlott helyi oltási programokat. A védőoltás AE miatti elutasítása olyan tévhit, amely akár végzetes következményekkel is járhat (lásd az általános intézkedésekről szóló fejezetet).

4.3. Antifungális kezelés

Javasoljuk a lokális vagy szisztémás antifungális kezelés alkalmazását egyes AE-s betegeknél, elsősorban azoknál, akiknél az AE „fej-nyak" variánsa áll fenn, és akiknél *Malassezia spp.* elleni igazolt IgE-szenzibilizáció van jelen.	↑	>95%  (23/24) Szakértői konszenzus

Annak ellenére, hogy az egészséges emberi bőrflóra tagja, a *Malassezia spp.*-nek kórokozó szerepet tulajdonítanak AE-ben, ugyanis kölcsönhatásba léphet a bőr helyi immunválaszával és barrier funkciójával. A sérült bőrbarrieren keresztül a *Malassezia spp* keratinocitákat és dendritikus sejteket aktiválva számos proinflammatorikus citokin, köztük az IL-4, az IL-13 és az IL-17 felszabadulását váltja ki.[167-169] Több randomizált, placebo kontrollos vizsgálat tanulmányozta AE-s betegeknél a lokális, illetve szisztémás antifungális kezelés előnyeit.[170-172] Elképzelhető, hogy a klinikai vizsgálatok ellentmondásos eredményei a szelekciós torzításnak tulajdoníthatók. A gombaellenes kezelések hatásosabbak az AE egyes alcsoportjaiban. Úgy tűnik például, hogy a gombaellenes terápia előnyös „fej-nyak" megjelenésű AE-vel érintett betegeknél, akiknél kimutatható IgE-mediált szenzibilizáció Malassezia-val szemben.[7] Azt is igazolták, hogy ezen bőrkolonizáló élesztőgomba elleni szenzibilizáció korrelálhat a betegség aktivitásával.[173] Az AE-s betegeknek leggyakrabban felírt gombaellenes szerek az azolok, például a ketokonazol és az itrakonazol, amiknek csekély gyulladáscsökkentő tulajdonságuk is van.[171] A kedvezőbb előny-mellékhatás arány miatt ketokonazol helyett imidazol származékokat (flukonazolt vagy itrakonazolt) lehet felírni szisztémás kezelés céljából. Összefoglalva, a lokális ketokonazollal vagy ciklopiroxolaminnal, illetve szisztémás itrakonazollal vagy flukonazollal végzett antifungális kezelés megfontolandó a „fej-nyak" megjelenésű dermatitisben szenvedő betegeknél, különös tekintettel azokra, akiknél a Malassezia spp.-vel szembeni egyértelmű IgE-szenzibilizáció áll fenn.

5. Viszketés elleni kezelés

A viszketés az AE legfontosabb klinikai tünete, amely különösen számottevő behatással van az érzékelés emócionális dimenzióira más pruritussal járó dermatosisokhoz képest. Az AE-s betegeknél sikeresen alkalmazott gyógyszerek többsége, a gyulladást megcélozva, a viszketésre is jól mérhető hatást fejt ki. Csak korlátozott számban végeztek olyan vizsgálatokat AE-ban, ahol a kezeléseknek specifikusan a viszketés elleni hatását mérték fel. A viszketés kezelése AE-ban multidimenziós megközelítést igényel, ahol a viszketés mellett az egyéb járulékos tényezőket, például a száraz bőrt és a gyulladást is kezelni kell.

5.1. A gyulladáscsökkentő kezelés viszketés elleni hatása

Mind a helyi, mind a szisztémás gyulladáscsökkentő kezelések csökkentik a bőrléziókat és szignifikánsan enyhítik a viszketést. Habár a lokális kortikoszteroidok hatásukban nem direkt viszketés elleni szerek,[174] számos vizsgálatban leírták az AE-ben alkalmazott kortikoszteroidok gyulladáscsökkentő hatását, ahol a pruritus a vizsgált paraméterek egyike volt[175].

A lokális kalcineurin gátlók szignifikánsan enyhítik viszketést AE-ben. A viszketés néhány napi kezelés után teljesen elmúlik felnőtteknél és gyermekeknél is. A lokális kalcineurin-gátlók szignifikánsan, 36%-kal jobban csökkentik a viszketést az AE-ban vivőanyag használatához képest [175]

A krizaborol hatásosan enyhíti a viszketést enyhe-középsúlyos AE-s betegeknél. Áttekintő közleményükben Reszke és mtsai arra jutottak, hogy a 2%-os krizaborol kenőcsöt alkalmazó betegek gyakrabban értek el viszketésmentességet a 29. napra, mint a vivőanyagot használó betegek[176]. Továbbá a krizaborol nagyobb valószínűséggel váltott ki viszketés elleni hatást már a legkorábbi vizsgálati napon (2. nap), valamint nagyobb valószínűséggel enyhítette a viszketést a 6. napra, mint a vivőanyag[176]. A krizaborol azonban nem érhető el az európai piacon.

A dupilumab szisztémás gyulladáscsökkentőként nagy hatékonysággal mérsékli a viszketést AE-s betegeknél. Valamennyi vizsgálat igazolta a dupilumab hatásosságát a bőrléziók állapotának javítása és a viszketés enyhítése terén[177-180]. Hasonló adatok állnak rendelkezésre más olyan szisztémás szerekről is, amelyeket újabban engedélyeztek AE kezelésére: ilyen például a tralokinumab, a baricitinib és az upadacitinib.

Egy metaanalízis szerint, amelyet 1505 középsúlyos–súlyos AE-s betegnél végeztek, a dupilumab felnőtteknél a 2., serdülőknél az 5. napon kezdi el kifejteni a viszketéssel szembeni hatásait. A válasz az idő múlásával tovább nőtt és megmaradt a vizsgálatok végéig (1 éven át)[178].

5.2. Prurigo elleni kezelés

Polidokanol

Nem tudunk ajánlást tenni a polidokanol alkalmazásáról AE viszketés kezelésében.	0	>75% (16/17) Szakértői konszenzus

Esettanulmányokban mutatták be a polidokanol érzéstelenítő és 5%-os karbamid kombinációjának hatásosságát[181]. AE-s gyermekeknél a kombináció 30%-kal javította a viszketést egy emolliens készítményhez viszonyítva[182]. A polidokanol nem engedélyezett AE-ben Európában, viszont recept nélküli készítmények formájában elérhető.

Kapszaicin

A kapszaicin természetesen előforduló alkaloid, a chilli paprika csípősségéért elsődlegesen felelős anyag. A kapszaicin a TRPV1 ioncsatornához kapcsolódik, amely számos, a viszketést mediáló C-rostban megtalálható. Felmerült, hogy a kapszaicin viszketés elleni hatást fejthet ki bőrgyulladásokban. Az AE-t illetően kísérletes vizsgálatok[183] és esettanulmányok[184] a viszketés egyértelmű mérséklődéséről számolnak be. A gyakorlati kezelés és dózisnövelés azonban kihívást jelent és eddig még nem történtek kontrollált vizsgálatok.

Lokális antihisztaminok

Egyáltalán nem ajánljuk lokális antihisztaminok alkalmazását az AE viszketésének kezelésére.	↓↓	>75% (17/18)[1] Szakértői konszenzus

[1] 1 tartózkodás

Az 5%-os doxepin krém viszketés elleni hatást mutatott AE-ban három kontrollált vizsgálatban; egy RCT-ben a 4%-os kromoglikát-oldat hatásosságát tanulmányozták[175]. A vizsgálatok metaanalízise szerint a lokális antihisztaminok alkalmazása jelzetten 27%-kal mérsékelte az AE okozta viszketést a betegekben a vivőanyaggal összehasonlítva. A lokális doxepin terápia azonban nem engedélyezett és nem alkalmazzák egyetlen európai országban sem a kontakt allergia fokozott kockázata miatt, különösen nyolc napon túli kezelés esetén.

UV-fényterápia

Javasoljuk UV-terápia (keskeny hullámsávú UVB és UVA1) alkalmazását AE viszketésének kezelésére. Lásd még a fényterápiáról szóló fejezetet	↑	>75% (17/19)[1] Szakértői konszenzus

[1] 2 tartózkodás

Számos vizsgálatban igazolták, hogy az UV besugárzás enyhíti a viszketést AE-ben. Egy szisztematikus áttekintő közlemény, amelyben 19 elérhető RCT-t vizsgáltak, az AE leghatásosabb kezeléseként javasolja a keskeny hullámsávú UVB és UVA1 alkalmazását a viszketés intenzitásának mérséklésére is[185]. A közelmúltban elvégzett vizsgálatokban Jaworek és mtsai[186] azt találták, hogy a keskeny hullámsávú UVB szignifikánsan jobban csökkentette a viszketést AE-s betegeknél, mint a ciklosporin[186]. Nem állnak rendelkezésre „anti-puritus specifikus" adatok az UV terápia * alkalmazásáról, amelyek eltérnének az AE-ben alkalmazott UV terápiára vonatkozó általános ajánlásoktól.

Szisztémás antihisztaminok

Nem javasoljuk első generációs szisztémás antihisztaminok alkalmazását az AE viszketésének hosszú távú kezelésére.	↓	100% 100%-os egyetértés (22/22) Szakértői konszenzus

Nem javasoljuk második generációs szisztémás antihisztaminok alkalmazását az AE viszketésének kezelésére.	↓	>75% (13/15)[1] Szakértői konszenzus

[1] 1 tartózkodás

Az antihisztaminokat (AH) évtizedek óta alkalmazzák abban a reményben, hogy enyhíteni lehet az AE-s betegek viszketését. Habár csak néhány randomizált, kontrollált vizsgálatot végeztek, ezek többsége azt mutatta, hogy a viszketés csökkentésére kifejtett hatás gyenge, vagy hatástalan[187-195]. Egy Cochrane-adatbázison alapuló friss közleményben nem találtak arra utaló következetes bizonyítékot, hogy a H1-antihisztaminok hatásos „kiegészítő" kezeléseket jelentenének AE esetében a placebóval összehasonlítva[196]. Az erre az összehasonlításra vonatkozó bizonyíték gyenge és közepes minőségű volt [196]. Úgy tűnik, hogy csupán a fexofenadin fejt ki csekély javulást a beteg által értékelt viszketésre (átlagos különbség (MD) -0,25, 95%-os CI: -0,43 – -0,07; n=400) és az orvos által értékelt viszkető területek és teljes bőrterületek arányának csökkenésére[196, 197]. Ezeknek a csökkenéseknek azonban nem feltétlenül van klinikai jelentősége[196]. Általánosságban az antihisztaminok biztonságosan alkalmazhatók hosszú ideig is[198]. Korlátozottak az adatok az antihisztaminok (H1-antagonisták) AE-ben kifejtett viszketésellenes hatásáról, továbbá az első, és második generációs antihisztaminok hatékonyságáról AE-s betegekben jelentkező viszketésre. Az AE során a viszketés kezelésére alkalmazott szisztémás antihisztaminok klinikai értéke nem megfelelő.

Opioidreceptor-antagonisták

A nalmefén nevű μ-opioidreceptor antagonistát kisebb, randomizált, kontrollált vizsgálatokban alkalmazták AE esetében. Napi egyszeri 10 és 20 mg-os adagolás három vizsgálatban a viszketés szignifikáns enyhülését mutatta[199-201]. Nyílt vizsgálatokban és egy kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatban az egyetlen orálisan is aktív μ-opioidantagonista, a naltrexon is számottevő hatást mutatott a viszketés ellen napi 25–150 mg-os adagokban[202,203]. Gyakori mellékhatások lehetnek a szorongás, ízületi fájdalom,

szédülés, álmosság, kimerültség, hányás és fejfájás. Jelenleg az említett hatóanyagok egyike sem engedélyezett az AE viszketésének kezelésére. Az előny-kockázat arány kedvezőtlen.

Szelektív szerotoninújrafelvétel-gátlók

Nem javasoljuk szelektív szerotoninújrafelvétel-gátlók alkalmazását a viszketés kezelésére AE-s betegeknél.	↓	100% 100%-os egyetértés (20/20) Szakértői konszenzus

A paroxetin és a fluvoxamin szelektív szerotoninújrafelvétel-gátlók viszketéssel szembeni hatását egy nyílt vizsgálatban tanulmányozták bőrgyógyászati betegeknél. Néhány olyan beteget is beválasztottak, akiknél AE miatti viszketés állt fenn; a kezelés hatására náluk számottevően mérséklődött a viszketés. Ezekben a betegben a viszketés erőssége körülbelül felére csökkent (a viszketésellenes hatás maximális pontszáma, 45,0 +/-7,1%)[204]. Noha a szelektív szerotoninújrafelvétel-gátlók AE-ben kifejtett viszketésellenes hatását igen kevés bizonyíték támasztja alá, ezek a szerek potenciálisan felhasználhatók másféle típusú krónikus viszketés második vagy harmadik vonalbeli kezelésében.

A nemkívánatos események közé tartozik a székrekedés, hasmenés, szédülés, álmosság, ejakulációs és erektilis diszfunkció, csökkent nemi vágy, álmatlanság, hányinger és fejfájás. Az SSRI-k kockázat-előny aránya igencsak kedvezőtlen.

Általánosságban elmondható, hogy bár a viszketés az egyik vezető és kínzó tünete a betegségnek, mégis ennek csökkentése, illetve megszüntetése az egyik legnagyobb kihívása a kórkép mindennapi menedzselésének.

6. Fototerápia és fotokemoterápia

Ajánljuk a keskeny hullámsávú UVB és közepes dózisú UVA1 fénykezelést középsúlyos-súlyos AE-s betegeknek.	↑↑	>95% (24/25) Szakértői konszenzus

Javasoljuk a keskeny hullámsávú UVB vagy UVA1 kezelést *gyermekeknek és serdülőknek* a bőrtípus meghatározása után (lásd részletesen a szövegben), de a gyakori és/vagy elhúzódó terápiás ciklusok alkalmazása kerülendő.	↑	>95% (24/25)[1] Szakértői konszenzus

[1] 1 tartózkodás

Javasoljuk egyéb fototerápiás módok (balneo-fototerápia, UVAB, BB-UVB, UVA) alkalmazásának megfontolását második választási lehetőségként.	↑	100% 100%-os egyetértés (25/25) Szakértői konszenzus
Azt **javasoljuk**, hogy csak akkor alkalmazzanak PUVA-terápiát, ha az egyéb fototerápiákkal végzett korábbi kezelési ciklusok hatástalannak bizonyultak, vagy ha az engedélyezett gyógyszeres kezelések ellenjavalltak, hatástalanok, vagy mellékhatásokat váltottak ki.	↑	100% 100%-os egyetértés (25/25) Szakértői konszenzus
Javasoljuk a fototerápia lokális emolliensekkel történő kombinált kezelését.	↑	100% 100%-os egyetértés (25/25) Szakértői konszenzus
Egyáltalán nem ajánljuk hosszan tartó, vagy ismételt kezelési ciklusok és fenntartó kezelések alkalmazását egyetlen fototerápiás módszerrel sem.	↓↓	100% 100%-os egyetértés (24/24) Szakértői konszenzus

Egyáltalán nem ajánljuk semmilyen fototerápia alkalmazását azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében bőrrák szerepel, vagy akiknél fokozott a bőrrák kockázata (például fénykárosodott bőr és szisztémás immunszupresszánsok alkalmazása (lásd a szövegben)).	↓↓	100% 100%-os egyetértés (25/25)[1] Szakértői konszenzus

6.1. Különböző foto(kemo)terápiás módszerek hatékonysága klinikai vizsgálatokban

A foto(kemo)terápia a helyi kezelésre nem reagáló, középsúlyos-súlyos AE-ben szenvedő betegeknél alkalmazható. A fény biológiai hatásairól, a különféle UV-sugarakról és a gyakorlati aspektusokról az I. függelék nyújt információkat.

Garritsen és mtsai szisztematikus áttekintésükben az AE-s betegeknél alkalmazott foto(kemo)terápia hatékonyságát és biztonságosságát tanulmányozták közleményekben 2012. október 26-ig bezárólag.[185] Csak randomizált, kontrollált vizsgálatokat vettek figyelembe. A módszertani heterogenitás miatt metaanalízist nem lehetett végezni. Tizenkilenc vizsgálatot vettek figyelembe, amelyekben összesen 905 felnőtt vett részt (a minták nagysága 9 és 180 fő között változott), a kezelés időtartama 10 nap és 40 hét között alakult, a követési idő pedig 1 évig terjedt (átlagosan 15,3 hét).

A beválasztott vizsgálatok a következők voltak: BB-UVB (4 vizsgálat, n=120),[205-208] NB-UVB (6, n=188),[209-214] UVA (3, n=84),[207,208,213] UVA1 (9, n=259),[209,211,212,215-220] hideg-fényű UVA1 (1, n=50),[220] UVAB (7, n=200),[205,208,217,218,220-222] teljes spektrumú fény (1, n=20),[223] PUVA (2, n=29),[210,219] látható fény (1, n=20),[206,213] és balneofototerápia (1, n=90).[214] Az összes RCT-ben engedélyezett volt emolliensek egyidejű alkalmazása. A betegek és a kezelések jellemzőit, a vizsgálatok kimeneteleit és a GRADE értékelést Garritsen és mtsai közleménye részletes táblázatokban mutatja be.[185] Lentebb összefoglaljuk az eredményeket.

Három, rossz[212]-közepes[209,211] minőségű vizsgálatban, a közepes dózisú (MD) **UVA1-et hasonlították össze NB-UVB-vel**; nem észleltek a klinikai jelekre vonatkozó szignifikáns különbséget (leszámítva a klinikai jelek megállapítására szolgáló eszközök egyikét (Leicester-jelpontszám), amely az NB-UVB előnyét mutatta egy rossz minőségű RCT-ben[212]).

Három rossz[218], közepes[217] és jó[220] minőségű vizsgálatban arra az eredményre jutottak, hogy az **UVA1** [egy közepes dózisú (MD) és két nagy dózisú (HD) protokoll] szignifikánsan hatásosabb, mint az **UVAB** a klinikai jeleket és tüneteket illetően.[217,218,220] Nem tapasztaltak szignifikáns különbséget az **MD-UVA1** és a **HD-UVA1** között a kezelés abbahagyását követően, valamint 6 havi követés után két nagyon rossz[216] (pilot

vizsgálat) és közepes minőségű (betegek közötti, közvetlenül összehasonlító) vizsgálatban.[215]

Az egyik rossz minőségű vizsgálatban a klinikai jelek és tünetek nagyobb mértékű javulását mutatták ki **NB-UVB** esetében **UVA-val és látható fénnyel** összehasonlítva 3 hónapig terjedő követés során (a statisztikai szignifikanciára nem tértek ki).[213]

Egy rossz minőségű vizsgálatban azt igazolták, hogy az **UVB** szignifikánsan hatásosabb a placeboként alkalmazott **látható fénynél** a klinikai jeleket és tüneteket illetően.[206]

Egy nagyon rossz minőségű[208] és egy rossz minőségű[205] vizsgálatban az **UVAB** szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult, mint az **UVA** (klinikai jelek), illetve a **BB-UVB** (klinikai jelek és tünetek). Egy másik rossz minőségű vizsgálatban kimutatták, hogy az **UVA** szignifikánsan csökkenti a klinikai jeleket a **BB-UVB**-hez képest.[207] Az **UVAB lokális kortikoszteroidokkal** kombinálva szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a klinikai jeleket és tüneteket, mint az önmagában alkalmazott UVAB egy közepes minőségű vizsgálatban.[222] Az **UVAB** a **ciklosporinhoz** viszonyítva szignifikánsan kevésbé volt hatékony rövid távon a klinikai jeleket és az életminőséget illetően.[221]

A **PUVA** szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult az **MD-UVA1-nél** a klinikai jeleket és a remisszió időtartamát illetően egy rossz minőségű vizsgálatban.[219] A **PUVA** és az **NB-UVB** között nem igazoltak szignifikáns különbséget a klinikai jeleket illetően sem a kezelés után, sem a legfeljebb 1 éves követés után egy nagyon rossz minőségű vizsgálatban.[210]

A teljes spektrumú fény (320-5000 nm) emollienseket alkalmazó kontrollokkal összevetve szignifikánsan csökkentette a klinikai jeleket egy 4 hétig tartó követésben egy nagyon rossz minőségű vizsgálatban.[223]

A **balneofototerápia** (sós vizes fürdő és NB-UVB) szignifikánsan hatásosabb volt az **NB-UVB-nél** a klinikai vizsgálatokat illetően, legfeljebb 6 hónapos követés során egy rossz minőségű vizsgálatban.[214]

E szisztematikus áttekintő közlemény alapján óvatosnak kell lenni a következtetések levonásakor a vizsgálatok kis mérete és sokfélesége, a nagymértékű torzítás és a változatos evidenciaszintek miatt. A hatásosság tekintetében az MD-UVA-1 és az NB-UVB esetén áll rendelkezésre a legtöbb bizonyíték. Nincs különbség a HD-UVA1 és az MD-UVA1 között; több bizonyíték állt rendelkezésre az MD-UVA1-re vonatkozóan. Az UVAB hatásosabb volt, mint az UVA és a BB-UVB, de UVA1-gyel nem hasonlították össze. További lehetőségek a PUVA, a teljes spektrumú fény és a balneofototerápia, de a vizsgálatok kicsik és alacsony minőségűek voltak. Nem találtak alkalmas RCT-ket a heliothalassoterápiáról vagy a Goeckerman-féle terápiáról (kőszénkátrány + UVB).

A további keresés során talált két randomizált, kontrollált vizsgálat egyikében heti háromszor, legfeljebb 12 hétig, 3 hónapos követéssel alkalmazott **UVA** (n=30) és **UVB** (n=30) összehasonlítását végezték el középsúlyos–súlyos AE-s betegeknél.[224] Mindkét

kezelési mód hasonló hatást fejtett ki a klinikai tünetek mérséklésére. A másik RCT-ben heti ötszöri, 3 hétig tartó **HD-UVA1** (130 J/cm^2) és **MD-UVA1** (60 J/cm^2) összehasonlítását végezték 27 súlyos AE-ben szenvedő felnőtt betegnél.[225] A III–IV. bőrtípusba tartozó betegek szignifikánsan jobban reagáltak a HD-UVA1-re, mint az MD-UVA1-re a klinikai tünetek tekintetében; a II. bőrtípusú betegeknél nem mutatkozott különbség a két módszer között.

Nem találtunk olyan bizonyítékot, amelyben a fototerápia hatékonyságát vizsgálta akut illetve krónikus AE-ben, valamint nem találtunk gyermekekben végzett RCT-ket sem. Néhány (főleg retrospektív) esettanulmányt[226-232] leszámítva két nem-randomizált vizsgálatot publikáltak. Egy nem-randomizált, összehasonlító vizsgálatban 29 AE-ben szenvedő, 3-16 év közötti gyermeket és serdülőt kezeltek NB-UVB fototerápiával 12 hétig, majd összehasonlították őket 26 olyan beteggel, akik nem vállalták a fénykezelést.[233] A 12. héten 61%-kal csökkent az atópiás dermatitisz hat területét és hat jelét értékelő (SASSAD) súlyossági pontszám az NB-UVB kohorszban, míg a kezelésben nem részesült kohorszban 6%-os emelkedés mutatkozott. Egy kontroll-csoport nélküli nyílt vizsgálatban az NB-UVB fototerápia hatékonyságát és biztonságosságát tanulmányozták 30, 4-14 éves korú AE-s gyermeknél. Szignifikánsan csökkent a súlyosság a kezelés végén a kiinduláshoz képest; ez a hatás fennmaradt a 2 éves követés során.[234]

A fejezet végén hangsúlyoznunk kell, hogy a fototerápia alkalmazása AE-ben nagymértékben empirikus és viszonylag kevés bizonyítékon alapuló adat elérhető. Egyértelmű igény mutatkozik az AE-ben alkalmazott fototerápia hatékonyságának és biztonságosságának további kutatására, hiszen gyakran használják azt AE betegeknél.[235]

6.2. Különböző foto(kemo)terápiás módszerek biztonságossága klinikai vizsgálatokban

A Garritsen-féle szisztematikus, áttekintő közleményben szereplő randomizált, kontrollált vizsgálatokban[185] valamint a további két RCT-ben[224,225] sem számoltak be súlyos mellékhatásokról a kezelés ideje alatt és a legfeljebb 1 éves követés során. Rövidtávú (legfeljebb 1 évig terjedő követés alatt) mellékhatások lehetnek: xerosis cutis, erythema és égő érzés, viszketés (UVA1 és teljes spektrumú fény), gastrointestinalis betegségek (balneofototerápia), az AE exacerbációi (UVA, NVB-UVB, látható fény, teljes spektrumú fény), folliculitis (UVA1, PUVA) és photo-onycholysis (PUVA). A gyermekekkel végzett nyílt vizsgálatban II. fokú erythemáról, herpes labialis reaktiválódásáról és bárányhimlőről számoltak be mellékhatásként. A 2 évig terjedő követés során nem mutatkozott semmilyen szignifikáns mellékhatás.

Ugyanakkor nyilvánvaló, hogy keveset tudunk az AE-s betegeknél alkalmazott fototerápia biztonságosságáról, hiszen nincsenek nagy betegkohorszokból, hosszan tartó követés mellett, RCT-kből vagy regiszterekből származó adatok.

A más indikációk – elsősorban pikkelysömör – miatt UVA1,[236] BB-UVB és NB-UVB kezelésben részesült betegeknél rendelkezésre állnak ilyen vizsgálatok, és ezekben nem igazolták a basalioma, a laphámsejtes carcinoma és a melanoma kockázatának fokozódását.[237,238] Ugyanakkor a megfelelő prospektív vizsgálatok hiánya miatt a betegkövetés ajánlott azoknál, akiknél ismétlődően, hosszú ideig tartó kezelési ciklusokat alkalmaztak, különös tekintettel a világosabb bőrtípusúakra.[239] A PUVA karcinogén kockázatát igazolták psoriasisos betegeknél, ezért AE-s betegeknél is ajánlott az elővigyázatosság.[239,240, 241] A pikkelysömörös betegeknél a PUVA alkalmazásakor megfigyelt kockázat mértékét azonban nem mindig helyénvaló extrapolálni az AE-s betegeknél fennálló kockázatra, ugyanis a pikkelysömörös betegeket (kórelőzmény alapján) gyakrabban kezelhették immunszupresszánsokkal és/vagy mutagén gyógyszeres terápiákkal.

Szisztémás immunszupresszánsokat – különösen ciklosporint és azatioprint – alkalmazó betegeknél a fototerápia nem ajánlott a ko-karcinogenitás kockázata miatt (lásd az immunszupresszáns kezelésről szóló fejezetet). Található néhány közlemény a kombinációs kezelésről és a hosszú távú biztonságosságról psoriasisos betegeknél;[242,243] nem találtunk kifejezetten az AE-vel foglalkozó cikkeket. (függelékkel kiegészítendő)

Bár a fenti információk figyelembe vétele szerint is a fénykezelés sok esetben jól alkalmazható lenne, a logisztikai nehézségek miatt annak használata manapság már jelentősen háttérbe szorult hazánkban (is).

7. Bevezetés a szisztémás kezelésbe

Az AE szisztémás kezelési területe felpezsdült az utóbbi években, ugyanis számos új hatóanyag került forgalomba, kapta meg az engedélyt vagy érte el a klinikai fejlesztés utolsó lépcsőfokát. A különféle új biológiai szerek és kis molekulák engedélyének megszerzésére irányuló vizsgálatok sokkal magasabb szintű bizonyítékokat szolgáltatnak, mint amilyenek a már létező gyógyszerekre vonatkozóan rendelkezésre állnak.

Hagyományosan akkor tekintik szükségesnek az AE szisztémás kezelését, ha az AE jelei és tünetei nem kontrollálhatók kielégítően a megfelelő helyi kezelésekkel és UV-fényterápiával. A szisztémás terápia az alkalmazott TCS mennyiségének mérséklésére is hasznos lehet azoknál a betegeknél, akik nagy mennyiségben igényelnek erős TCS-eket kiterjedt testfelületeken, hosszú ideig az AE kontroll alatt tartásához.

A szisztémás kezelésre vagy azok a betegek alkalmasak, akiknél magas az összetett pontozási értékelők alapján számolt pontszám, például a SCORAD 50 feletti (skálán alapuló definíció), vagy azok a betegek, akik klinikailag nem reagálnak megfelelően a helyi kezelésre (funkcionális definíció) vagy azok a betegek, akiknél a megfelelő helyi kezelési protokoll betartása megakadályozza a szokásos mindennapi tevékenységeiket (szociális definíció).

A helyi szabályozás előírhatja más pontszámok, például az orvos megítélésén alapuló pontszámok (pl. EASI) alkalmazását a beteg által jelentett kimenetelekkel (pl. DLQI) kombinálva. A HOME kezdeményezés számos más pontrendszert is összefoglalt és értékelt, amelyek alapján szintén osztályozható lehet a betegség súlyossága.[244]

Kiemelendő, hogy a szisztémás kezelés indikációja az adott betegre vonatkozó egyedi döntés eredménye, és egy, csak a tüneteket értékelő pontszám, mint például az EASI, nem megfelelő eszköz annak eldöntésére, hogy az adott betegnél alkalmazni kell-e szisztémás kezelést vagy sem.

100%-os egyetértés

A szisztémás kezelés megkezdése előtt fontos kizárni a releváns differenciál diagnózisokat, például a cutan T-sejtes lymphomát, és egyes esetekben a primer immundeficiencia szindrómákat[245], továbbá meg kell győződni a kedvezőtlen válasz hátterében álló potenciális kiváltó tényezőkről, például allergiás kontakt dermatitis, valamint a viselkedés és tájékozatlanságbeli hiányosságokról.

A közelmúltig csak meglehetősen széles hatású immunszupresszánsok, például szisztémás kortikoszteroidok (SCS), ciklosporin (CyA), azatioprin (AZA), mikofenolát mofetil (MMF), gyomornedv-ellenálló bevonattal ellátott mikofenolát-nátrium (EC-MPS) és metotrexát (MTX)) álltak rendelkezésre a nehezen kezelhető AE szisztémás ellátására. Ezek többsége nem engedélyezett, “off-label” ebben az indikációban. Ezek a gyógyszerek nagyjából két csoportra oszthatók: Az SCS és a CyA hatása gyorsan kialakul és ezek alkalmazhatók az AE fellángolásainak kezelésére, valamint ideiglenesen, amíg kifejlődik a lassú-hatású szisztémás immunszupresszánsok, például a MTX, az AZA és az MMF/EC-MPS hatása. Az új Janus-kináz-gátló szerek, a baricitinib (Bari), az abrocitinib (Abro) és az upadacitinib (Upa) farmakokinetikájuknál fogva a gyors hatású szerek csoportjába tartoznak, míg a Th2-gátló dupilumab (Dupi), tralokinumab és lebrikizumab, valamint az IL31-receptorblokkoló nemolizumab (Nemo) teljes hatásosságának eléréséhez szükség van néhány hétre.

A szisztémás gyógyszerekre vonatkozó alábbi ajánlások szakértői véleményeken, Drucker és munkatársai folyamatosan karbantartott szisztematikus áttekintő közleményén[3], további szakirodalmakon és orvosi megfontolásokon alapulnak, és nem feltétlenül felelnek meg az európai országokban alkalmazott, nem-egységesített engedélyezési státuszoknak és elérhetőségeknek.

8. Hagyományos szisztémás gyógyszerek

8.1. Azatioprin (AZA)

Azatioprin alkalmazását **javasoljuk** azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.	↑	>75% (15/16) Evidencián és konszenzuson alapul, lásd az Evidencia Jelentést

azatioprin: indikáción túl; általánosan alkalmazott adagolás
felnőtteknek: 1-3 mg/ttkg naponta
gyermekeknek: 1-3 mg/ttkg naponta

A bizonyíték minősége[2,3]:

Rövid távú (8-16 hét) placebo ellenében (NMA fő elemzés)

⊕⊕○○ ALACSONY a **klinikai tünetek változásának** átlagos különbségét / standardizált átlagos különbségét, DLQI-t, viszketés VAS-t illetően; VAGY nemkívánatos hatások

Rövid távú (8-16 hét) placebo ellenében (NMA jelenleg alkalmazott gyógyszerek)

⊕⊕○○ ALACSONY a **klinikai tünetek változásának** standardizált átlagos különbségét, QoL-t illetően

⊕○○○ NAGYON ALACSONY a viszketés változásának standardizált átlagos különbségét illetően

Az azatioprin és más gyógyszerek összehasonlítását lásd az Evidencia Jelentésben

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

Az azatioprin egy pro-drug, amely in vivo gyorsan antimetabolitjává, 6-merkaptopurinná (6-MP) alakul át az imidazol oldallánc lehasadását követően. Elsődleges immunszupresszáns hatását feltehetőleg a 6-MP metabolitjai, tioguanin nukleotidok (TGN) útján fejti ki, amelyek a DNS-be beépülve gátolják annak szintézisét.[246]

Az azatioprin hatékonysága hasonló a metotrexátéhoz, de elmarad a dupilumabétól és a ciklosporin A-étól az AE klinikai tüneteinek megszüntetése tekintetében.[2]

Randomizált klinikai vizsgálatokban közölték, hogy az azatioprin szignifikánsan felülmúlja a placebo hatását és a klinikai pontszámok – mint például a SASSAD és a SCORAD – 26–39%-kal csökkennek 12 hét kezelés után.[247] A retrospektív vizsgálatok eredményei azonban sokkal kevésbé kedvezőek, ugyanis az azatioprin kezelés kudarcának

aránya 30-57% között változik a nemkívánatos események vagy a hatékonyság hiánya miatt[248-250]. Egy megfigyeléses követési vizsgálatban, ahol 36 súlyos AE-ben szenvedő felnőtt beteget 24 héten át metotrexáttal vagy azatioprinnel kezeltek, kisebb mértékű javulást igazoltak a filaggrin-mutációkkal érintetteknél (36%, 13/36), mint azoknál, akiknél nem voltak filaggrin-mutációk.[247]

Azatioprinnel, vagy metotrexáttal kezelt felnőtt betegek hosszútávú vizsgálataiban a SCORAD 53%-os (P <0,01) és 63%-os (P < 0,01) relatív csökkenését tapasztalták 2 év, míg 54%-os és 53%-os relatív csökkenését tapasztalták 5 év elteltével.[247, 251] Úgy tűnik, hogy a filaggrin-mutációval rendelkező betegeknél lassabban kialakuló, de hosszabban tartó terápiás hatások alakultak ki, mint azoknál a betegeknél, ahol nem voltak mutációk.[247, 251]

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

- indikáción túli
- gyakran alkalmazott adagolás
  - felnőtteknél és gyermekeknél: 1-3 mg/ttkg naponta
  - Ha az AE nem javul 3 hónapon belül, megfontolandó az azatioprin leállítása.
- Mint minden szisztémás kezelést, így az azatioprint is emolliensekkel, valamint szükség esetén lokális gyulladáscsökkentő kezelésekkel ajánljuk kombinálni AE-s betegeknél.
- Ha lehetőség van időben megmérni a tiopurin S-metiltranszferáz (TPMT) aktivitását, az azatioprin következő adagolása javasolt:
  - nagyon alacsony aktivitás (<2,5/ml vörösvértest [VVT]): a kezelést nem szabad megkezdeni
  - közepes aktivitás (2,5–7,5 nmol/h/ml VVT): 0,5 mg/ttkg naponta az első 4 héten, majd megemelve napi 1,0 mg/ttkg-ra
  - normális aktivitás (>7,5 nmol/h/ml VVT): 2,0 mg/ttkg naponta az első 4 héten, majd megemelve napi 2,5-3,0 mg/ttkg-ra

A kis dózisú azatioprin (0,5-1,0 mg/ttkg naponta) az első 4 héten, igazoltan csökkentette a gastrointestinalis mellékhatásokat [252].

Amennyiben az azatioprin-kezelés megkezdése előtt nem állnak rendelkezésre a TPMT-re vonatkozó eredmények, a szokásos kezelés felét lehet adni körülbelül 4-6 hétig a vérkép és a májfunkció szoros monitorozása mellett, mielőtt bevezetnénk a teljes kezelési adagot.

Biztonságosság

Rövid- és középtávon a leggyakrabban jelentett súlyos dózisfüggő hatások a hepatotoxicitás és a mielotoxicitás, gastrointestinalis zavarokkal együtt. Továbbá idioszinkráziás túlérzékenységi reakciók (pl. láz, merevség, myalgia, arthralgia és alkalmanként pancreatitis) is előfordulhatnak[253].

Felmerültek aggályok a hosszú távú azatioprin-kezelés által kiváltott potenciális karcinogenitás (elsősorban laphámsejtes bőrrák és non-Hodgkin-lymphoma) kapcsán, különösen akkor, ha az azatioprint egyéb immunszupresszáns kezelési sémákkal kombinálták[254].

Monitorozás

- Indításkor: kvalitatív vérkép, vese- és májfunkció
- TPMT-aktivitás, ha rendelkezésre áll
- Krónikus fertőzések (pl. hepatitis B/C, HIV) szűrése megfontolandó a kezelés előtt
- Követés: kvalitatív vérkép, vese- és májfunkció havonta két alkalommal 2 hónapig, majd havonta 4 hónapon át, azután kéthavonta és a dózis növelései esetén
- Terhességi teszt az azatioprin terápia előtt és alatt, amennyiben szükséges

Kombináció egyéb kezelésekkel

Az azatioprinnal együtt lokális kortikoszteroid- és/vagy kalcineurin gátló terápia is alkalmazható.

A bőrrák kialakulásának emelkedett kockázata miatt az azatioprint nem szabad UV-fénnyel (UVA, UVB, PUVA) kombinálni.

Különleges megfontolások

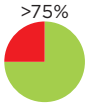
Azatioprin alkalmazásakor fennáll a teratogén hatás elméleti kockázata. Ez olyan állatkísérleteken alapul, amelyekben nagyon magas azatioprin dózisokat alkalmaztak. A gyakorlatban azonban már több mint 30 éve alkalmaznak azatioprint szexuálisan aktív férfiaknál és nőknél, és nem találtak összefüggést a szer és a magzati rendellenességek előfordulása között. Úgy tűnik, a termékenységre sincs hatása.

Az ETFAD friss állásfoglalása[130] szerint az azatioprin terhesség alatti alkalmazása kerülendő, mert jobb lehetőségek is választhatók, de más alternatíva híján alkalmazható indikáción túli (off-label) rendeléssel a kezelés folytatására olyan nőknél, akik a fogamzás idején már kapták ezt a kezelést. Az ETFAD szakértői jelentése szerint az azatioprin adagját 50%-kal csökkenteni kell, ha terhesség alatt is folytatják az alkalmazását. A fogamzás után nem ajánlott az azatioprin kezelés elindítása.

Az azatioprin szoptatás alatti alkalmazása vitatott. A WHO ajánlása szerint az azatioprin lehetséges mellékhatásai meghaladják a kezeléstől várható hatásokat és előnyöket[255], vizsgálatokban pedig felmerült, hogy az azatioprin szoptatás alatti alkalmazása növelheti az immunszupresszió és a karcinogenezis hosszú távú kockázatát a gyermeknél[256].

Az azatioprin nem engedélyezett AE kezelésére gyermekeknél, viszont előnyösnek bizonyult számos retrospektív gyermekgyógyászati esettanulmányban. Az azatioprin fő hátránya, hogy a kezelés csak 3-4 hónap elteltével éri el maximális hatását.[257]

8.2. Ciklosporin

Ciklosporin alkalmazását **ajánljuk** a betegség kontrolljának elérésére azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.	↑↑	>75%  (19/20)[1] Evidencián és konszenzuson alapul, lásd az Evidencia Jelentést

ciklosporin: engedélyezett ≥16 éveseknek
szokásos adagolás felnőtteknél: 2,5-5 mg/ttkg naponta két egyenlő dózisban
gyakran alkalmazott adagolás gyermekeknél: 2,5-5 mg/ttkg naponta két egyenlő dózisban

A bizonyíték minősége[2,3]:

Rövid távú (8-16 hét) placebo ellenében (NMA fő elemzés)

⊕⊕○○ ALACSONY a **klinikai tünetek változásának** átlagos különbségét / standardizált átlagos különbségét, viszketés VAS-t illetően

Rövid távú (8-16 hét) placebo ellenében (NMA gyakran alkalmazott gyógyszerek)

⊕⊕○○ ALACSONY a **klinikai tünetek változásának** standardizált átlagos különbségét, QoL-t illetően

⊕○○○ NAGYON ALACSONY a viszketés változásának standardizált átlagos különbségét illetően

A ciklosporin és más gyógyszerek összehasonlítását lásd az Evidencia Jelentésben

[1] 1 tartózkodás

Ajánljuk, hogy a ciklosporin magasabb dózisaival kezdjék meg a kezelést a gyorsabb válasz elérése érdekében azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.	↑↑	>75% (16/17) Szakértői konszenzus
Ajánljuk, hogy szorosan kövessék a vérnyomás potenciális emelkedését és a vesekárosodás jeleit ciklosporint kapó AE-s betegeknél.	↑↑	>75% (15/17)[1] Szakértői konszenzus

[1] 2 tartózkodás

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

A ciklosporin azzal akadályozza meg a T-sejtek aktiválódását és proliferációját, hogy gátolja az aktivált T-sejtek nukleáris faktorától (NFAT) függő citokintermelést.

A ciklosporint számos európai országban engedélyezték AE kezelésére és első vonalbeli lehetőségnek tekintik súlyos állapotú betegeknél, amennyiben más, újabb terápiák nem érhetők el vagy nem javallottak. A ciklosporin nagyon hatásos AE-ben gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt, tolerálhatósága pedig jobb a gyermekeknél[258,259]. Bár a hatásossága hasonló mint a fenti, 16 hetes vizsgálatokat értékelő NMA metaelemzésben, a valós körülmények között gyűjtött adatok a dupilumab hosszabb ideig történő alkalmazását mutatják a ciklosporin A-hoz viszonyítva 16 hónap elteltével[2,260]. Közvetlen összehasonlító vizsgálatokban a ciklosporin jobbnak bizonyult, mint a metotrexát, a prednizolon, az IVIG, az UVA és az UVB, valamint hasonlóan hatásosnak bizonyult, mint a gyomornedv-ellenálló bevonattal ellátott mikofenolát-nátrium (EC-MPS)[247,261]. Az AE rövid távú kezelése során a ciklosporin magasabb adagja (napi 5 mg/ttkg) gyorsabb választ eredményez és hatásosabb, mint az alacsonyabb (napi 2,5-3 mg/ttkg) dózisok[247]. A ciklosporin hosszú távú, 1 évig terjedő alkalmazása számos vizsgálat alapján ajánlható, ugyanakkor az általuk szolgáltatott bizonyíték korlátozott a vizsgálat nyílt elrendezésű kialakítása és a nagyfokú beteg lemorzsolódás miatt[247].

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

- engedélyezett ≥16 éveseknek
- szokásos adagolás felnőtteknél: 2,5-5 mg/ttkg naponta két egyenlő dózisban
  - Akut fellángolás, rövid távon: 4-5 mg/ttkg naponta
  - Hosszú távon: 2,5-3 mg/ttkg naponta

- gyakran alkalmazott adagolás gyermekeknél: 2,5-5 mg/ttkg naponta két egyenlő dózisban
  - Mint minden szisztémás kezelést, úgy az ciklosporin A-t is emollienssekkel, valamint szükség esetén helyi gyulladáscsökkentő kezelésekkel ajánljuk kombinálni AE-s betegeknél.

Biztonságosság

A ciklosporin keskeny terápiás indexszel rendelkezik, alkalmazása esetén a vérnyomás és a vesekárosodás jeleire irányuló szoros követést kell végezni. Megjegyzendő, hogy a kreatinin klinikailag releváns emelkedése a vártnál kevésbé gyakrabban történik.[250,259]

Monitorozás

- Vérnyomás, kvalitatív vérkép, vese- és májfunkció (beleértve a GGT-t) a nemzeti irányelveknek megfelelően (pl. indításkor, 4 hét elteltével, majd 3 havonta).
- a kezelés előtt megfontolandó a hepatitis B/C és a HIV szűrése

Kombináció egyéb kezelésekkel

A ciklosporinnal együtt lokális kortikoszteroid- és/vagy kalcineurin gátló terápia is alkalmazható.

A bőrrák kialakulásának kockázata emelkedett lehet, emiatt a ciklosporint nem szabad UV-fénnyel (UVA, UVB, PUVA) kombinálni.

Különleges megfontolások

A ciklosporin igazoltan hatásos, biztonságos és jól tolerálható gyermekeknél és serdülőknél.[258,262]

A ciklosporin alkalmazása megfontolható súlyos AE-ben szenvedő várandós nőknél. Eddig még nem számoltak be arról, hogy a háttérpopulációkhoz képest megemelkedett volna a veleszületett rendellenességek vagy a magzati halálozás kockázata. Nem zárható ki az alacsony születési súly magasabb kockázata.[130] Ha a terhesség során valószínűleg szükségessé válik szisztémás kezelés, a ciklosporin az elsőként választandó terápia.[130]

8.3. Szisztémás glükokortikoidok

Javasoljuk, hogy szisztémás glükokortikoidokat *kizárólag* „mentő" kezelésként alkalmazzák akut fellángolásokra AE-s betegeknél.	↑	>75% (13/17)[1] Szakértői konszenzus

szisztémás glükokortikoidok: általánosan engedélyezettek felnőttek és gyermekek számára; kezdődózis napi 0,5 mg/ttkg; az adagolás maximuma: 1 mg/ttkg naponta
[1] 1 tartózkodás

Egyáltalán nem ajánljuk szisztémás glükokortikoidok hosszú távú alkalmazását AE-s betegeknél.	↓↓	100% 100%-os egyetértés (18/18) Szakértői konszenzus

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

A glükokortikoidok a glükokortikoid-receptorhoz kapcsolódó szteroidhormonok. Az aktiválódott glükokortikoid-receptor komplex emeli a gyulladáscsökkentő fehérjék expresszióját és elnyomja a proinflammatorikus fehérjék képződését, ami széles hatású anti-inflammatórikus tulajdonsághoz vezet[263].

Csak néhány vizsgálat ismert felnőtt és gyermek AE-s betegekben annak ellenére, hogy a klinikai gyakorlatban rendszeresen alkalmaznak szisztémás glükokortikoidokat. Gyermekekkel és felnőttekkel végzett vizsgálatokban a szisztémás glükokortikoidok nem váltottak ki hosszú távú remissziót és gyakran fordul elő gyors visszaesés (rebound). A szisztémás glükokortikoidok szignifikánsan rosszabb hatékonysággal rendelkeznek, mint a ciklosporin[258,264].

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

Akut fellángolás: A szokásos kezdődózis 0,5 mg/ttkg naponta. A kezelést abba kell hagyni vagy fokozatosan le kell csökkenteni, amilyen hamar csak lehet.

- Rövid és hosszú távú: Nincs releváns adagolás
- Mint minden szisztémás kezelést, úgy a szisztémás glükokortikoidokat is emolliensekkel, valamint szükség esetén helyi gyulladáscsökkentő kezelésekkel ajánljuk kombinálni AE-s betegeknél.

Biztonságosság

A szisztémás glükokortikoidok széles terápiás tartománnyal rendelkeznek. A toxicitás az átlagos dózistól, az összesített dózistól és az alkalmazás időtartamától függ. Nagy adagok és hosszú távú alkalmazás (jellemzően >0,5 mg/ttkg/nap) mellett fontos mellékhatások lehetnek a bőratrófia, hízás, alvászavar, hangulatváltozások, hiperglikémia vagy újonnan kialakuló cukorbetegség, peptikus fekélyek/gastritis, csontritkulás, valamint a fertőzésekre való nagyobb fogékonyság[265]. A betegeknél mellékveseszupresszió is felléphet (különösen akkor, ha hosszú távon alkalmazzák), és a kezelési dózis fokozatos csökkentése esetén fellépő rebound fellángolások magas kockázata mellett a dózis leépítése kihívásokkal járhat. Emiatt a szisztémás glükokortikoidok nem alkalmazhatók hosszú távú kezelésre felnőtteknél és gyermekeknél. Még a meglehetősen nagy dózis is egyszerűen elhagyható, fokozatos csökkentés nélkül, ha nem alkalmazzák tovább, mint három hét[266].

Monitorozás

Akut „mentő" kezelésként való alkalmazás esetén nincsenek szokásos, monitorizálásra ajánlott változók meghatározva, hanem számos betegnél egyedi monitorozási szükségleteket kell figyelembe venni.

Kombináció egyéb kezelésekkel

Az AE egyéb kezelései közül egyik sem ellenjavallt szisztémás glükokortikoidok alkalmazása esetén.

Különleges megfontolások

Az AE akut fellángolásainak orális glükokortikoidokkal való kezelése közepesen hatásos[258,264].

A szisztémás glükokortikoidok kedvezőtlen kockázat-haszon aránnyal rendelkeznek felnőtt és gyermek AE hosszú távú kezelése esetén.

8.4. Metotrexát

Metotrexát alkalmazását **javasoljuk** azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre.	↑	100% 100%-os egyetértés (17/17) Evidencián és konszenzuson alapul, lásd az Evidencia Jelentést

metotrexát: indikáción túl; általánosan alkalmazott adagolás
felnőttek: kezdő adag: 5-15 mg hetente; legnagyobb adag: 25 mg hetente
gyermekeknek: 0,3–0,4 mg/ttkg hetente; legnagyobb adag: 25 mg hetente

A bizonyíték minősége[2,3]:

Rövid távú (8-16 hét) placebo ellenében (NMA fő elemzés)

⊕⊕○○ ALACSONY a **klinikai tünetek változásának** standardizált átlagos különbségét illetően

Rövid távú (8-16 hét) placebo ellenében (NMA jelenleg alkalmazott gyógyszerek)

⊕⊕○○ ALACSONY a **klinikai tünetek változásának** standardizált átlagos különbségét, QoL-t illetően

⊕○○○ NAGYON ALACSONY a viszketés változásának standardizált átlagos különbségét illetően

A metotrexát és más gyógyszerek összehasonlítását lásd az Evidencia Jelentésben

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

A metotrexát folsav-antagonista, amely akadályozza a sejtosztódást, a DNS/RNS szintézisét és kijavítását, valamint a fehérjeszintézist, ezekkel összességében elnyomva az immunrendszer aktivitását. Az AE-ben kifejtett pontos hatása nem teljesen ismert, de feltételezhető a JAK/STAT útvonal gátlása.[267]

A metotrexátot évek óta alkalmazzák középsúlyos és súlyos AE kezelésére, viszont csak korlátozott számú nem randomizált, kontrollált vizsgálatban tanulmányozták a hatást és a kezelési protokollokat. Következésképpen az ajánlások elsősorban esettanulmányokon és szakértői konszenzuson[268-270], egy, a metotrexátot felnőtteknél azatioprinnel összehasonlító kontrollált vizsgálaton[271], valamint egy gyermekeknél végzett nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus vizsgálaton alapulnak[272]. Ezek együttesen alátámasztják azt, hogy a metotrexát közepesen hatékonynak, viszonylag biztonságosnak és jól tolerálhatónak tekinthető súlyos AE esetén gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt – ezeket az eredményeket friss

retrospektív vizsgálatok is alátámasztják[273-275]. A metotrexát hatékonysága hasonló volt az azatioprinéhoz, ugyanakkor elmaradt a dupilumabétól és a ciklosporinétól az AE klinikai tüneteinek 16. hétre való megszünését illetően. Azonban nincsenek olyan hosszú távú követéssel végzett közvetlen összehasonlító vizsgálatok, amelyek további összevetést tennének lehetővé[2]. A hatás kialakulása több hetet vesz igénybe, a hatás maximuma pedig hónapok után tapasztalható, de a kezelési hatás létrejöttének gyorsasága az adagolástól függ[268-270]. Egy felnőtteken végzett vizsgálat szerint azoknál a betegeknél, akik számára nem jár előnnyel a metotrexát közepes (10–15 mg-os) heti dózisainak alkalmazása három hónapos kezelési időszak alatt, valószínűleg az emelt adagolás sem vált ki előnyöket, mindazonáltal a metotrexát dózisának lassú, fokozatos emelése alulbecsülheti a szer AE-ben történő alkalmazásában rejlő potenciált. Gyermekeknél heti 0,4 mg/ttkg ajánlott, ami szignifikánsan magasabb a felnőttek adagolásánál[268]. Heti 25 mg a széles körben alkalmazott maximális kezelési adag felnőtt és gyermek AE-s betegeknél.

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

- indikáción túli;
- gyakran alkalmazott adagolás
  - felnőttek: kezdő adag: 5-15 mg hetente; legnagyobb adag: 25 mg hetente
  - gyerekeknek: 0,3–0,4 mg/ttkg hetente; Akut fellángolás és rövid táv: Nincs releváns adagolás
- Az orális és a szubkután bevitel egyenértékű alkalmazási módnak minősül. Azoknál a betegeknél, akiknél a hetente egyszer szájon át alkalmazott 15–25 mg metotrexát hatástalan vagy rosszul tolerálják azt, megpróbálható a metotrexát szubkután alkalmazása.
- Mint minden szisztémás kezelést, így a metotrexátot is emolliensekkel, valamint szükség esetén helyi gyulladáscsökkentő kezelésekkel ajánljuk kombinálni AE-s betegeknél.
- Megfontolható folsav egyidejű alkalmazása a szer folsav-antagonista hatásával összefüggő gastrointestinalis és egyéb mellékhatásainak csökkentésére[276].

Biztonságosság

A metotrexátot gyakran alkalmazzák bőrgyógyászatban, ezért a biztonságossági profilja jól ismert, a fő mellékhatások a hányinger, a kimerültség és az emelkedett májenzimek, míg komoly problémát jelenthetnek, de csak nagyon ritkán tapasztalt jelenségek a pancytopenia és az idiopathiás tüdőfibrosis.

A metotrexátot általában jól tolerálják és hosszú távú kezelésben is biztonságosnak tekinthető a tapasztalatok, valamint több, pikkelysömörben és reumatológiai betegségben szenvedő felnőtteken és gyermekeken végzett vizsgálat alapján[277,278]

Monitorozás

Kvalitatív vérkép, vese- és májfunkció indításkor, majd 4 hetente az első 3 hónapban, vagy a dózis növelését követően, később 8-12 hetente.

Az MTX monitorozását a nemzeti és helyi irányelveknek megfelelően kell végezni, ha vannak ilyenek. Szükség esetén fibroscan vagy májbiopszia végezhető.

Krónikus fertőzések (pl. hepatitis B/C, HIV, tuberkulózis) szűrése megfontolandó a kezelés előtt

A máj vagy a csontvelő működésére kifejtett bármilyen érdemi hatás esetén indokolt a dózis csökkentése, illetve a kezelés átmeneti vagy végleges leállítása.

Kombináció egyéb kezelésekkel

Metotrexát és TCS, TCI vagy keskeny hullámhosszú UV-fototerápia kombinációs alkalmazása megalapozott, biztonságosnak tekintett kezelési kombináció. A ciklosporin egyidejű alkalmazása relatív ellenjavallatot képez. Reumatoid arthritisben ismert baricitinibbel (JAK-gátló) történő kombinációs alkalmazása.

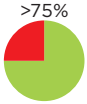
Különleges megfontolások

A metotrexát felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt alkalmazható AE kezelésére.

Szubkután bevitellel növelhető a biohasznosulás és a tolerálhatóság, valamint az adherencia is az orális kezeléshez viszonyítva.

A metotrexát befolyásolja a termékenységet és teratogén. A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Ugyanez ajánlott azoknak a metotrexáttal kezelt férfiaknak is, akik fogamzóképes nővel élnek együtt.

8.5. Mikofenolát mofetil

Nincs lehetőség / nem tudunk ajánlást tenni az AE kezelésére alkalmazott mikofenolát mofetil/mikofenolsav vonatkozásában.	0	>75%  (16/17)[1] Szakértői konszenzus

mikofenolát mofetil: indikáción túl; általánosan alkalmazott adagolás
felnőtteknek: napi 1-3 g
gyermekeknek: 30-50 mg/ttkg naponta

[1]Tartózkodás

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

A mikofenolát mofetil az inozin-5'-monofoszfát-dehidrogenáz enzimet gátló mikofenolsav (MPA) prodrogja. Az MPA a guanozin nukleotidokat gátolja elsősorban a T- és B-limfocitákban, valamint megakadályozza azok proliferációját. Emellett az MPA gátolja az adhéziós molekulák glikozilálódását és kifejeződését is, valamint a limfociták és monociták toborzását a gyulladásos területekre[279].

Egy, a közelmúltban végzett szisztematikus áttekintés és metaanalízis[280] 18 vizsgálatot vett figyelembe, összesen 140 felnőtt és gyermek betegnél értékelte a mikofenolát mofetil indikáción túli alkalmazásának hatékonyságát az egyéb első vonalbeli szisztémás szerekre refrakter vagy azokat nem toleráló AE-s betegeknél. Az előtte-utána SCORAD pontszám szignifikánsan, 18 ponttal csökkent (p=0,0002), a betegek 77,6%-a számolt be részleges vagy teljes remisszióról. Az esetek 8,2%-ában következett be relapszus. Az első hatásokig eltelt idő átlagosan 6,8 ± 7 hét volt.

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

- indikáción túli
- gyakran alkalmazott adagolás
  - felnőtteknek: napi 1-3 g
  - gyermekeknek: 30-50 mg/ttkg naponta
  - jellemzően két egyenlő adagban
- Mint minden szisztémás kezelést, így a mikofenolát mofetilt is emolliensekkel, valamint szükség esetén lokális gyulladáscsökkentő kezelésekkel ajánljuk kombinálni AE-s betegeknél.

Biztonságosság

A leggyakoribb mellékhatások közé a fejfájások és a gastrointestinalis tünetek, majd a fertőzések tartoznak, különösen hosszú távú terápia esetén.

A hematológiai nemkívánatos hatások, mint az anaemia, a leukopenia, a neutropenia és a thrombocytopenia ritkák.

Monitorozás

- Kvalitatív vérkép, vese- és májfunkció a terápia előtt, majd 2 hetente 1 hónapig; havonta 3 hónapig; ezt követően 2-3 havonta;
- Krónikus fertőzések (pl. hepatitis B/C, HIV) nemzeti és helyi irányelvek szerinti szűrése
- Terhességi teszt a mikofenolát mofetil terápia előtt és alatt, amennyiben szükséges

Kombináció egyéb kezelésekkel

A mikofenolát mofetillel együttesen lokális kortikoszteroid- és/vagy kalcineurin gátló terápia is alkalmazható.

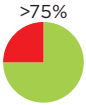
Különleges megfontolások

Esettanulmányokban vizsgálták a mikofenolát mofetil hatékonyságát és biztonságosságát gyermekeknél. A szer igazoltan hatékony volt minimális nemkívánatos hatások mellett, és úgy tűnik, hogy a betegek jobban tolerálják, mint az azatioprint[281].

Magyarországon a ciklosporin AD indikációban 90% térítési kedvezménnyel felírható a betegeknek. Ebben az indikációban az MTX és az azatioprin felírható, de nincs rá kiemelt kedvezmény. Mikofenolát mofetilt bőrgyógyász nem írhat fel.

9. Biológiai szerek

9.1. Dupilumab

Dupilumabot **ajánlunk** azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. ***Ez a megfogalmazás az EuroGuiDerm irányelv készítőinek megfogalmazása, az Alkalmazási előirat így fogalmaz: "A Dupixent közepesen súlyos és súlyos atopiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiket szisztémás kezelésre jelöltek. Ugyancsak törzskönyvezett súlyos atópiás dermatitisben 6 éves kor felett". Magyarországon a finanszírozói előírások az alkalmazhatóság kritériumait ezen felül megszabják, és ezek változhatnak, amit figyelembe kell venni.***	↑↑	>75%  (16/17)[1] Evidencián és konszenzuson alapul, lásd az Evidencia Jelentést

dupilumab: engedélyezett ≥6 éveseknek;6–11 éves kor: 15-60 kg, kezdő dózis 300 mg sc. az 1. és 15. napon, majd 300 mg 4-hetente, ≥60 kg esetén kezdeti 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg 2-hetente 12–17 éves kor: <60 kg: kezdeti dózis 400 mg sc. az 1. napon, majd 200 mg 2-hetente, ≥60 kg esetén: kezdeti 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg 2-hetente felnőttek: kezdeti dózis 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg 2-hetente!

A bizonyíték minősége[2,3]:

Rövid távú (8-16 hét) placebo ellenében (NMA fő elemzés)

⊕⊕⊕⊕ MAGAS **az EASI, a klinikai tünetek változása, a POEM, az DLQI** átlagos különbségét / standardizált átlagos különbségét illetően

⊕⊕⊕○ KÖZEPES a nemkívánatos hatásokat illetően

Rövid távú (8-16 hét) placebo ellenében (NMA jelenleg alkalmazott gyógyszerek)

⊕⊕⊕⊕ MAGAS a **klinikai tünetek változásának** standardizált átlagos különbségét, QoL-t, a viszketés változását illetően

Hosszú távú (52 hét) placebo ellenében

RoB alacsony az EASI, POEM, DLQI változásait, nemkívánatos hatásokat illetően

A dupilumab és más gyógyszerek összehasonlítását lásd az Evidencia Jelentésben

[1] 1 tartózkodás

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

A dupilumab az első forgalomba került, teljesen humán IgG4 monoklonális antitest (mAb) AE kezelésében, amely számos országban már több mint 2 éve elérhető felnőttek ellátására. A közelmúltban néhány országban serdülőknél és 6 évesnél idősebb gyermekeknél is engedélyezték. A dupilumab az IL-4 receptor α-alegységéhez kötődik, amely az IL-4 és az IL-13 receptorkomplexnek is egyaránt része. A dupilumab biztonságosságát és hatékonyságát elsősorban placebo kontrollos vizsgálatokban állapították meg középsúlyos–súlyos AE esetén[177]. A dupilumab szignifikáns klinikai hatást mutatott a súlyosság mértékének felmérésére alkalmazott 3 különböző eszközzel is: EASI (ekcéma kiterjedését és súlyosságát mutató index), IGA (vizsgálóorvos általános értékelése) és SCORAD (atópiás dermatitisz pontozás). Továbbá a dupilumab kezelés szignifikánsan csökkentette a viszketést. A dupilumab igazoltan hatásos volt intrinsic és extrinsic AE esetében egyaránt[282]. Emellett a dupilumab engedélyezett középsúlyos-súlyos asztmában, eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladásban és orrpolipózissal járó krónikus rhinosinusitisben, vagyis számos 2. típusú gyulladásos betegségben.

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

A dupilumab engedélyezett adagolása felnőtteknél 600 mg-os szubkután kezdő dózis, amelyet kéthetenként alkalmazott (Q2W) 300 mg-os fenntartó dózisok követnek. Gyermekeknél a következő adagolási rendeket alkalmazzák: engedélyezett ≥6 évesek-nek; 6–11 éves kor: 15-60kg-ig, kiindulásként 300 mg sc. az 1. és 15. napon, majd 300 mg Q4W, ≥60 kg esetén kiindulásként 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg Q2W;

12–17 éves kor: <60 kg: kiindulásként 400 mg sc. az 1. napon, majd 200 mg Q2W, ≥60 kg esetén: kiindulásként 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg Q2W.

A dupilumabot 3 évig terjedően alkalmazták egy nyílt elrendezésű vizsgálatban közepesen súlyos vagy súlyos AE-ben szenvedő felnőtteknél, ugyanakkor van néhány olyan beteg, aki korábban vizsgálatban vett részt, sokkal hosszabb ideig folytatta a gyógyszer nyílt elrendezés szerinti alkalmazását. A biztonságossági adatok összhangban voltak a korábban jelentett vizsgálatokkal és a dupilumab ismert biztonságossági adataival.[283]

Biztonságosság

A dupilumab-kezelés általában jól tolerálható, rutin vérvizsgálatok végzése nem ajánlott, viszont jelentős számú betegnél alakul ki kötőhártya-gyulladás (több mint 30%-nál egyes „valós körülmények közötti" elrendezésekben), amelyek többségükben enyhék vagy középsúlyosak.[284,285] A szemcseppekkel végzett topikális kezelés gyakran elegendő, nem szükséges abbahagyni a kezelést.[286]

Monitorozás

Nincs szükség biokémiai vagy műszeres vizsgálatokra a kezelés monitorozásához.

Kombináció egyéb kezelésekkel

Egy másik III. fázisú vizsgálatban a lokális kortikoszteroiddal (TCS) kombinált dupilumab kezelést hasonlították össze placebóval és és lokális TCS kombinációjával 52 héten át.[287] Az elsődleges társ-végpontokat – köztük a 0 vagy 1 értékű IGA pontszámot és az EASI-75-öt – a 16. héten értékelték: a dupilumabot és lokális kortikoszteroidokat kapó betegek közül többen érték el az IGA 0/1 és EASI-75 elsődleges társ-végpontokat. Az 52. heti eredmények hasonlók voltak. Körülbelül 15%-kal több beteg érte el az EASI 75%-os csökkenését a 16. héten ebben a vizsgálatban, mint a korábbi III. fázisú vizsgálatokban, amelyekben a dupilumabot monoterápiaként alkalmazták.[177]

A TCS, TCI és UV-fényterápia alkalmazásával végzett kombinációs kezelés jól megalapozott.

Különleges megfontolások

A 2. típusú társbetegségekkel, például asztmával, orrpolipózissal járó allergiás rhinosinusitisszel és/vagy eozinofil nyelőcsőgyulladással érintett AE-s betegeknél a dupilumab-kezelés a felsorolt betegségekre is kedvező hatásokat fejthet ki.

9.2. Lebrikizumab

A lebrikizumab jelenleg egyetlen indikációban sem engedélyezett sehol a világon. Emiatt nem állapítunk meg kifejezett ajánlást az AE-ben történő alkalmazásra.

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

A lebrikizumab nagy affinitású, humanizált immunglobulin G4 monoklonális antitest, amely kifejezetten a szolubilis interleukin-13-hoz kötődik és szelektíven megakadályozza az IL-13Rα1/IL-4Rα heterodimer receptor jelátviteli komplex létrejöttét. Egy randomizált, placebo kontrollos, kettős vak, II.b fázisú vizsgálatban középsúlyos-súlyos AE-ben szenvedő felnőtt betegeket randomizáltak 2 hetente alkalmazott placebo készítményre, vagy szubkután lebrikizumab injekciókra, utóbbit a következő adagokban: 125 mg 4 hetente (250 mg telítő dózis), 250 mg 4 hetente (500 mg telítő dózis) vagy 250 mg 2 hetente (500 mg telítő dózis kiinduláskor és a 2. héten).[288]

A lebrikizumabot kapó csoportoknál az EASI pontszám, a viszketés NRS pontszáma és az IGA dózisfüggő, statisztikailag szignifikáns javulását észlelték placebóhoz viszonyítva.

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

Ugyan a lebrikizumab összes adagolása hatásosnak bizonyult, az optimális adagolási rendet még nem állapították meg.

Biztonságosság

A kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményekről a placebo készítményt kapó 52 betegből 24 főnél (46,2%), míg a lebrikizumabot kapó betegeknél a következők szerint számoltak be: 42/73 (57,5%) 4 hetente 125 mg esetén, 39/80 (48,8%) 4 hetente 250 mg esetén és 46/75 (61,3%) 2 hetente 250 mg esetén; az események többsége enyhe-középsúlyos volt és nem igényelte a kezelés abbahagyását. Az összes lebrikizumabot kapó csoportban beszámoltak csekély arányban előforduló herpeszvírus fertőzésekről és conjunctivitisről.

Simpson és mtsai az injekció beadási helyén fellépő reakciókat (1,3%), herpes fertőzést (7,7%), klinikai tünetekkel nem járó eosinophiliát (3,2%), valamint kötőhártyagyulladást (9,6%) jelentettek a lebrikizumabbal kezelt betegeknél nemkívánatos eseményekként.[289]

Megjegyzendő, úgy tűnik a lebrikizumab kevesebb szemészeti szövődményt okoz mint a dupilumab.

Monitorozás

A beszámolók alapján nincs szükség biokémiai vagy műszeres vizsgálatokra a kezelés monitorizálásához.

Kombináció egyéb kezelésekkel

A helyi szteroidok alkalmazása az AE fellángolásai idején hasznos lehet lebrikizumabbal kombinálva, mert beszámolók szerint a biológiai készítmények monoterápiában nagy fokú lemorzsolódáshoz és sikertelenséghez vezettek.

9.3. Nemolizumab

A nemolizumab jelenleg még egyetlen indikációban sem engedélyezett sehol a világon. Emiatt nem állapítunk meg kifejezett ajánlást az AE-ben történő alkalmazásra.

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

A nemolizumab az IL-31 receptor alfa láncát (IL-31RA) célzó humanizált monoklonális antitest, amelyet eredetileg az AE-vel járó pruritus kezelésére fejlesztettek.

Egy II. fázisú randomizált, kettős vak, placebo kontrollos, 12 hetes vizsgálatban a havi adagokban alkalmazott nemolizumab szignifikánsan enyhítette a viszketést. [290]

Egy nemrég publikált 16 hetes, kettős vak III. fázisú vizsgálat során AE-ben és középsúlyos-súlyos viszketésben szenvedő japán betegek kaptak szubkután nemolizumabot (60 mg) vagy placebót 4 hetente a 16. hétig, helyi kezelések egyidejű alkalmazása mellett.[291] Az elsődleges végpont a viszketés vizuális analóg skálán (VAS) kifejezett értékének a kiindulástól a 16. hétig bekövetkezett átlagos százalékos változása volt. Másodlagos végpontok voltak a viszketésre vonatkozó VAS pontszám változásának időbeli lefolyása a 4. hétig, az EASI pontszám, a DLQI, az álmatlanság súlyossági indexe (Insomnia Severity Index) és a biztonságosság. A 16. héten a VAS pontszám százalékban kifejezett átlagos változása -42,8% volt a nemolizumabot kapó csoportban és -21,4% volt a placebo csoportban. Szubkután nemolizumab alkalmazása az atópiás dermatitis elleni lokális hatóanyagok mellett a viszketés szignifikáns enyhüléséhez vezetett placebo és topikális hatóanyagok kombinációjához viszonyítva.

Erősen bizonyított, hogy a nemolizumab befolyásolja a viszketést és az álmatlanságot AE-s betegeknél.

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

A nemolizumab első II. fázisú vizsgálatát 2017-ben közölték, ahol 4 hetenként alkalmazott 0,1 mg/ttkg, 0,5 mg/ttkg és 2 mg/ttkg dózisokat, valamint 8 hetenként alkalmazott 2 mg/ttkg adagolást tanulmányoztak. A 12. heti eredmények a viszketés elsődleges kimenetelének szignifikáns, dózisfüggő javulását mutatták placebóhoz viszonyítva mindegyik olyan csoportban, amelyek 4 hetente adott nemolizumabot kaptak.[290] Egy 2018-ban publikált két részes II. fázisú, randomizált, kontrollált vizsgálatban Kabashima és mtsai[291] a nemolizumab háromféle adagolását hasonlították össze: 4 hetente

alkalmazott 0,1 mg/ttkg, 0,5 mg/ttkg és 2 mg/ttkg dózisokat, valamint 8 hetente alkalmazott 2 mg/ttkg adagolás. A vizsgálatban figyelembe vett paraméterek kivétel nélkül javultak és nem találtak arra utaló bizonyítékot, hogy a legmagasabb dózis hatásosabb lett volna a legalacsonyabbnál. Továbá a vizsgálat igazolta, hogy a nemolizumabbal elért kedvező kimenetelek 64 héten át fennmaradtak.

Egy másik 24 hetes, randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálatban, amelyet 2019-ben publikáltak Silverberg és mtsai[292], a nemolizumab három különböző adagját – 10 mg, 30 mg és 90 mg – hasonlították össze. A szert 4 hetente egyszer adták be, és a 30 mg nemolizumab maximális adagolási hatásossággal javította az EASI-t, az IGA-t és a viszketést.

A legújabb publikált vizsgálatban[291], 60 mg-os adagot próbáltak ki 4 hetente adagolva. A bejelentett adagolás mellett a nemolizumab nagyobb hatásossággal enyhítette a viszketést, mint a placebo.

Az injekcióval összefüggő reakciók előfordulási gyakorisága 8% volt nemolizumabbal és 3% volt placebóval. A szerzők következtetése alapján hosszabb és nagyobb vizsgálatok szükségesek annak megállapításához, hogy a nemolizumab tartós hatást fejt-e ki és biztonságos-e atópiás dermatitisszel érintett betegek számára.[291]

A szerrel kapcsolatos leggyakoribb nemkívánatos események a jelentések alapján az injekció beadásával összefüggő reakciók, vázizomrendszeri és kötőszöveti tünetek, felső légúti fertőzések, nasopharyngitis, perifériás ödéma és emelkedett kreatin-foszfokináz szint.[292]

A nemolizumab biztonságossági profilja mindegyik vizsgálatban elfogadhatónak mutatkozott.

Monitorozás

A beszámolók alapján nincs szükség biokémiai vagy műszeres vizsgálatokra a kezelés monitorozásához.

Kombináció egyéb kezelésekkel

Az elérhető vizsgálatok alapján helyi kezelések, például emolliensek, szteroidok és kalcineurin inhibitorok „mentő” kezelésként való alkalmazása a nemolizumab mellett szinergizáló hatást fejthet ki az AE és az AE-vel járó viszketés kezelésére.

9.4. Omalizumab

Nincs lehetőség / nem tudunk ajánlást tenni az AE kezelésére alkalmazott omalizumab alkalmazása vonatkozásában.	**0**	100% 100%-os egyetértés (17/17) Szakértői konszenzus

omalizumab: engedélyezett allergiás asztmában és krónikus spontán urticariában ≥6 éveseknél gyakran alkalmazott adagolás:
felnőtteknek: 150–450 mg havonta
gyermekeknek: a megfelelő dózist és adagolási gyakoriságot az összesített IgE kiindulási, a kezelés megkezdése előtt megállapított értéke (tartomány: 30–1500 NE/ml) és a testtömeg (kg) alapján határozzák meg a következő képlettel: 0,016 × testtömeg (kg) × összesített IgE-szint (kE/l) 2-4 hetenkénti injekciók formájában.

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

Az AE-s betegek többségénél emelkedett a szérum IgE-szintje, azonban az IgE patogén szerepe AE-ben továbbra sem ismert. Az anti-IgE antitestet, az omalizumabot, nagy sikerrel alkalmazzák krónikus spontán urticaria (CSU) kezelésében, ám az AE-ra vonatkozó adatok ellentmondásosak. Egy friss, szisztematikus, áttekintő közleményben és metaanalízisben megvizsgálták az omalizumab kezelésére vonatkozó, egymásnak ellentmondó preklinikai és vizsgálati adatokat AE-ban.[293]

Az omalizumab engedélyezett asztma és CSU kezelésére, de AE kezelésében nem.

Az omalizumab a szabad IgE-hez kapcsolódik, aminek következtében IgE-omalizumab immunkomplexek jönnek létre. Az omalizumabhoz kötött IgE képtelen hozzákapcsolódni a nagy affinitású IgE-receptor alfa láncához, ezzel gátolva annak hozzákötődését a hízósejtekhez, bazofilekhez és epidermális dendritikus sejtekhez[294,295], valamint az ebből következő immunológiai hatások kialakulását.

Számos esettanulmány és esetsorozat áll rendelkezésre,[293] de csak néhány kontrollált vizsgálat, melyben az omalizumab terápiát tanulmányozták AE-ban.[293,296] Összefoglalva az adatok az omalizumab mérhető, de közepes hatékonyságát mutatják az AE tüneteinek javítása terén.[293,297] Nincsen olyan prediktív marker, amely összefüggésben állna a jobb klinikai válasszal, és a publikált bizonyítékok zöme rossz minőségű. Az omalizumab biztonságossága nagyon jó[293], de a megjósolhatatlan és statisztikailag alacsony hatékonyság nem teszi lehetővé az omalizumab általános ajánlását az AE kezelésében.

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

Felnőttek:

Különféle adagolásokat vizsgáltak AE-s betegeknél, a 2 hetente vagy 4 hetente alkalmazott 150-450 mg közötti tartományban. Wollenberg és mtsai közelmúltban elvégzett szisztematikus áttekintő közleményükben arra az eredményre jutottak, hogy az alacsonyabb kezdeti IgE-szintet mutató betegek pozitívan reagáltak az omalizumab kezelésre, a nagyon magas vagy rendkívül magas IgE-szérumszinttel rendelkező betegekkel összehasonlítva.[293]

Wang és mtsai hasonló, régebbi, szisztematikus áttekintő közleményükben és metaanalízisükben szintén arra az eredményre jutottak, hogy a 700 NE/ml alatti IgE-szérumkoncentráció kedvezőbb klinikai válasszal társult, mint amilyen 700 - >5000 NE/ml közötti IgE-koncentráció esetén alakult ki. Az életkor, a nem, a betegség kiindulási súlyossága, az egyidejűleg fennálló asztma kórelőzménye, valamint havi 600 mg-os vagy azt meghaladó omalizumab-kezelés alkalmazása nem mutatott szignifikáns összefüggést az omalizumab alkalmazásához társuló klinikai eredményekkel.[298]

Gyermekek:

Az ADAPT (anti-IgE vizsgálata gyermekkori atópiás dermatitisben) vizsgálat az omalizumab gyermek betegekben fellépő súlyos, allergiás társbetegségekkel (asztma, allergiás rhinoconjuncitivitis vagy élelmiszerallergiák) társult AE-ben betöltött potenciális szerepét tanulmányozta 24 hétig. A gyógyszer dózisát és adagolási gyakoriságát az össz. IgE kiindulási, a kezelés megkezdése előtt megállapított értéke (tartomány: 30–1500 NE/ml), és a testtömeg (kg) alapján határozzák meg a következő képlettel: 0,016 × testtömeg (kg) × összesített IgE-szint (kE/l) 2-4 hetenkénti injekciók formájában. A vizsgálat megmutatta, hogy az omalizumab szignifikánsan csökkentette a betegség súlyosságát és javította az életminőséget súlyos AE-ben szenvedő, emelkedett IgE-szintű (medián kezdeti össz. IgE: 8373 NE/l) gyermek betegekben placebóhoz képest.[296] Ez a javulás azonban nem érte el a fő kimenetelre (objektív SCORAD) vonatkozó minimális, klinikailag számottevő különbséget.

Biztonságosság

Általános megállapítás szerint, az omalizumab jó biztonságossági profillal rendelkezik, néhány kontrollált vizsgálatban kitűnő tolerálhatóságról számoltak be 4 éves használat után is. Kontrollált vizsgálatok adatainak 2009-es áttekintése során arra a következtetésre jutottak, hogy az anaphylaxia incidenciája 0,14% volt az omalizumabbal kezelt betegeknél, míg 0,07% volt a kontroll résztvevőknél. Megjegyzendő, hogy eddig még nem számoltak be a szernek tulajdonítható szérumbetegségről és nem észleltek az omalizumab elleni, mérhető mennyiségű gyógyszer-ellenes antitestet.[299]

Nem számoltak be arról, hogy az omalizumab kölcsönhatásba lépett volna az AE-ben vagy egyéb allergiás betegségekben alkalmazott más gyógyszerekkel. Általános ajánlás szerint, az omalizumab nem ajánlható terhességben mindaddig, amíg nem válnak elérhetővé a biztonságosságot értékelő további vizsgálatok. Több figyelem irányult a fertőzések megjelenésére kezelt betegeknél, ugyanis az IgE fontos szerepet tölt be a gazdaszervezet parazitás férgesség elleni védelmében. Egy 137 légúti allergiával érintett, féregfertőzés nagy kockázatának kitett felnőtt betegek közt végzett randomizált, placebo kontrollos vizsgálatban a parazitafertőzések előfordulási gyakoriságának szerény mértékű növekedését mutatták ki az aktív kezelési csoportban[300].

Monitorozás

A beszámolók alapján nincs szükség biokémiai vagy műszeres vizsgálatokra a kezelés monitorizálásához. Az IgE szintje megnő az omalizumab beadását követően, és a szer leállítása után még akár 1 évig emelkedett marad.

9.5. Tralokinumab

Tralokinumabot **ajánlunk** azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. ***Az irányelv kiadásakor Magyarországon a tralokinumab befogadása még nem történt meg, finanszírozói támogatása nem megoldott.***	↑↑	100% 100%-os egyetértés (10/10) Evidencián és konszenzuson alapul, lásd az Evidencia Jelentést

tralokinumab: felnőtteknek engedélyezett;
adagolás felnőtteknél: kezdő dózis 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg Q2W

A bizonyíték minősége[2,3]:

Rövid távú (8-16 hét) placebo ellenében (NMA fő elemzés)

⊕⊕⊕○ KÖZEPES az **EASI**, DLQI átlagos változását/standardizált átlagos különbségét illetően

⊕⊕○○ ALACSONY a nemkívánatos hatásokat illetően

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

A tralokinumab teljesen humán IgG4 monoklonális antitest, amely az IL-13 neutralizálásával fejti ki hatását és az EMA 2021. nyarán engedélyezte alkalmazását. Két, 52 hetes, kettős vak, placebo kontrollos III. fázisú vizsgálatban középsúlyos-súlyos AE-ben szenvedő felnőttek kaptak randomizáltan vagy 300 mg szubkután tralokinumabot 2 hetente, vagy placebot.[301] A tralokinumab monoterápia felülmúlta a placebót 16 hetes kezelés során. Az elsődleges társ-végpontok a 0 vagy 1 értékű IGA pontszám és az EASI75 voltak a 16. héten. A 16. hétre tralokinumabbal 0/1 IGA pontszámot és/vagy EASI75-öt elérő betegeket újra randomizálták, és 36 hétig vagy tralokinumabot kaptak 2 vagy 4 hetente, vagy placebót. A 16. héten a tralokinumabra terápiás választ adó betegek többségénél fennmaradt a válaszreakció az 52. héten is a tralokinumab-kezelés folytatása esetén, bármilyen mentő kezelés alkalmazása nélkül.

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

Az ajánlott adagolás 300 mg 2 hetente, amelyet a kezelés indításakor adott 600 mg-os telítő dózist követően kell alkalmazni.

III. fázisú klinikai vizsgálatokban is tanulmányozták, mi történik azokkal a betegekkel, akik 16 heti sikeres tralokinumab-kezelés után a kezelést az alkalmazási előírás szerint folytatják, ritkítják a kezelést vagy abbahagyják azt.

16 hetet követően az EASI75 vagy IGA tekintetében sikeres betegeket újra randomizálták, és a kezelést vagy két hetente folytatták, vagy négy hetenkéntire mérsékelték az adagolást, vagy placebóra váltottak. Az 52. héten a továbbra is havonta kétszeri kezelésben részesülő betegek több mint 55%-ánál, valamint a havonta kezelt betegek körülbelül 50%-ánál maradt fenn az EASI 75. A változatlanul havonta kétszeri kezelést kapó betegek több mint 51%-ánál maradt az IGA pontszáma 0 vagy 1, míg ennek aránya 39% és 45% volt a havontkénti adagolásra átállított betegeknél.

Biztonságosság

A két vizsgálatban a tralokinumabot kapó betegek 76,4%-ánál és 61,5%-ánál, míg a placebót kapó betegek 77,0%-ánál és 66,0%-ánál számoltak be nemkívánatos eseményekről a 16 hetes kiindulási időszakban.

Megjegyzendő, hogy úgy tűnik, mintha a tralokinumab kevesebb szemészeti szövődményt okozna, mint a dupilumab.[301]

Lehetséges TCS, TCI és UV-fényterápia alkalmazásával végzett kombinációs kezelés.

Monitorozás

A beszámolók alapján nincs szükség biokémiai vagy műszeres vizsgálatokra a kezelés monitorizálásához.

Kombináció egyéb kezelésekkel

Egy további III. fázisú, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatban a TCS-sel kombinációban alkalmazott tralokinumab hatásosságát és biztonságosságát értékelték középsúlyos-súlyos AE-ben szenvedő betegeknél. A 16. héten szignifikánsan több tralokinumabbal kezelt beteg érte el az IGA 0/1 és EASI75 eredményt, mint placebóval kezelt betegek.[302]

10. JAK-gátlók

A Janus-kináz (JAK) család citoplazmatikus tirozin-kinázokból álló csoport, amelyet a JAK1, a JAK2, a JAK3 és a tirozin kináz-2 (TYK2) alkot.[303] A Janus-kinázok a citokinreceptor-láncok intracelluláris részéhez kapcsolódva funkcionális jelátviteli komplexeket hoznak létre és szabályozzák a gyulladásos folyamatokat a sejtplazmában található transzkripciós faktorok, az úgynevezett STAT (szignál transzducer és transzkripció aktivátor) aktiválása révén. Az aktiválódott STAT fehérjék dimereket alkotnak, amelyek a sejtmagba átkerülve vagy pozitív, vagy negatív irányba befolyásolják egy-egy gyulladásos mediátor célgénjének expresszióját; ez azt sugallja, hogy a JAK aktivitásának gátlása hatásosabb lehet, mint egyetlen citokin célba vétele. A bőr gyulladásos citokin-jelátvitelének befolyásolásán túl beszámoltak arról, hogy a JAK gátlása enyhíti a krónikus viszketést és javítja a bőr barrierfunkcióját a filaggrin bőrbarrier-fehérje kifejeződésének szabályozásával.[304,305]

10.1. Abrocitinib

Az abrocitinib jelenleg már az Egyesült Királyságban és az Európai Unióban is engedélyezett AE-ben 12 éveseknél és idősebbeknél. ***(Időközben megkapta az EMA engedélyt, ezért az eredeti szövegtől és fordítástól eltértünk.)*** Mivel az EMA jóváhagyása a jelen irányelv kiadását követően született, emiatt az irányelv jelen kiadása nem tartalmaz konszenzusos ajánlást az abrocitnibre vonatkozóan.

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

Az abrocitinib egy szájon át szedhető, szelektív JAK1-inhibitor, amely igazoltan hatékony középsúlyos–súlyos AD-ben szenvedő betegeknél monoterápiában alkalmazva (MONO-1 és -2 vizsgálat), illetve helyi kezeléssel kombinálva, placebo-kontrollált vizsgálatban (COMPARE vizsgálat) az IGA és EASI75 értékek változása alapján. A 12. hétre EASI75 választ elért betegek aránya szignifikánsan magasabb volt 100 mg abrocitinib (~40-45%) és 200 mg abrocitinib (~61-63%) alkalmazásakor a placebohoz képest (~10-12%) a MONO vizsgálatokban. A COMPARE vizsgálatban az EASI75 választ elért

betegek aránya ugyancsak szignifikánsan magasabb volt 100 mg abrocitinib (~59%) és 200 mg abrocitinib (~70%) alkalmazásakor, mint placebo esetén (27%).[2] Hasonló hatékonyságot igazoltak a serdülőkkel végzett JADE TEEN vizsgálatban a 100 mg-os és a 200 mg-os dózisra vonatkozóan is.[306] Fontos, hogy a COMPARE vizsgálatban (ahol az összehasonlító készítmény dupilumab volt a másik vizsgálati karon) nagyobb volt a reagáló betegek aránya a súlyos betegek között 200 mg abrocitinibbel, mint dupilumabbal (p-értéket nem számoltak) 16 hetes kezelés után. A 100 mg abrocitinib és a dupilumab hatékonysága hasonló volt ebben az alcsoportban. Az eredmények alapján a 200 mg abrocitinibbel nagyobb valószínűséggel érhető el terápiás válasz súlyos AE-ben szenvedő betegeknél, mint dupilumabbal.[307]

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

Az abrocitinib 100 mg-os és 200 mg-os napi dózisa engedélyezett, az alacsonyabb dózist serdülők számára ajánlják kezdőadagként. Egy vizsgálatban a kezelésre már korábban reagáló betegeknél tanulmányozták a gyógyszer elhagyására és a reindukcióra adott választ. Az 1233 beteg közül 798, indukcióra reagáló beteget (64,7%) randomizáltak. A fenntartó kezelés alatt bekövetkező fellángolás valószínűsége 18,9% volt 200 mg abrocitinibbel, 42,6% volt 100 mg abrocitinibbel és 80,9% volt placebóval. A 200 mg, vagy a 100 mg abrocitinibet kapó csoport és a placebo csoport fellángolást mutató betegeinek, sorrendben 36,6%-a, 58,8%-a és 81,6%-a érte el újra az IGA 0/1 választ, illetve 55,0%-a, 74,5%-a és 91,8%-a érte el újra az EASI index választ a “mentő” kezelésre (200 mg abrocitinib és lokális kezelés).[308]

Biztonságosság

A II. és III. fázisú vizsgálatok betegeinek hosszú távú követése, valamint egy hosszú távú kiterjesztéses vizsgálat alapján, teljes betegszám 2856 fő (1614 betegév; az expozíció ≥24 hét volt 1248 betegnél és ≥48 hét volt 606 betegnél (maximum 108 hét)) a placebo kontrollos vizsgálati karban (n=1540) előforduló dózisfüggő nemkívánatos események (200 mg, 100 mg, placebo mellett) a hányinger (14,6%, 6,1%, 2,0%), a fejfájás (7,8%, 5,9%, 3,5%) és az akne (4,7%, 1,6%, 0%) voltak. A thrombocytaszám átmenetileg, dózisfüggő módon csökkent 2 főnél a 2718 betegből (200 mg-os csoport), itt a thrombocytaszám $<50 \times 10^3/mm^3$ volt a 4. héten. Az incidenciaarány (IR) a 200 mg-os és a 100 mg-os csoportban sorrendben 2,33/100 betegév és 2,65/100 betegév volt a súlyos fertőzésre, 4,34/100 betegév és 2,04/100 betegév volt herpes zosterre, valamint 11,83/100 betegév és 8,73/100 betegév volt herpes simplexre vonatkozóan.[309]

Monitorozás

A gyógyszerforgalmazó által javasolt kiindulási vizsgálatok a mellkasfelvétel, CK (kreatin-kináz) szint ellenőrzése, fertőzésre irányuló szűrés (HIV, hepatitis B és C, valamint tbc), továbbá kvalitatív vérkép, vese-, lipid- és májfunkció ellenőrzése. A nyomonkövetés során más JAK-gátlókhoz hasonló módon történjen. Azt ajánljuk, hogy a hagyo-

mányos immunszupresszív gyógyszerekre vonatkozó helyi protokollnak megfelelően végezzék a monitorozást a terápia során.

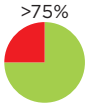
Kombináció egyéb kezelésekkel

Eddig még nem közöltek olyan vizsgálatokat, amelyekben az abrocitinib és más szisztémás kezelések alkalmazását hasonlították össze.

Különleges megfontolások

Az abrocitinib új JAK-gátló, amelyet még formálisan nem vizsgáltak egyéb gyulladásos betegségekben.

10.2. Baricitinib

Baricitinibet **ajánlunk** azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. ***A baricitinib a közepesen súlyos, illetve súlyos atópiás dermatitis kezelésére szolgál szisztémás kezelésre szoruló felnőtt betegeknél.***	↑↑	>75%  (15/16)1 Evidencián és konszenzuson alapul, lásd az Evidencia Jelentést

baricitinib: felnőtteknek engedélyezett;
adagolás felnőtteknél: napi 4 mg, lehetséges napi 2 mg-ra csökkenteni a kezelésre adott választól függően

A bizonyíték minősége[2,3]:

Rövid távú (8-16 hét) placebo ellenében (NMA fő elemzés)

⊕⊕⊕○ KÖZEPES az **EASI**, DLQI átlagos változását/standardizált átlagos különbségét illetően

⊕⊕⊕○ KÖZEPES – ⊕⊕○○ ALACSONY a nemkívánatos hatásokat illetően

[1] 1 tartózkodás

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

A baricitinib szájon át alkalmazható, szelektív JAK1- és JAK2-gátló. A szert egy fázis II., valamint több fázis III vizsgálatban vizsgálták középsúlyos-súlyos AE-ben szenvedő felnőtteknél, naponta egyszer 1 mg, 2 mg és 4 mg dózisban placebóval összehasonlítva. Az eredmények szignifikáns javulást mutattak az EASI tekintetében a kiinduláshoz képest a 16. hétig, különösen a két nagyobb dózisnál (napi 2 mg (átlagos különbség: 5,6 pontos csökkenés; 95%-os CI: 0,4-10,9 [GRADE besorolás: közepes bizonyosságú]) és napi 4 mg (átlagos különbség: 5,2 pontos csökkenés; 95%-os CI: 0,1-10,4 [GRADE

besorolás: közepes bizonyosságú]).[2] Hasonló hatásosságot igazoltak ezekben a vizsgálatokban az IGA pontszámban. A helyi kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása egy vizsgálatban volt engedélyezett.[310]

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

Jelenleg a baricitinibről 52 hetes követési adatok állnak rendelkezésre,[311] amik igazolják a hatékonyság fennmaradását. Nincs olyan vizsgálat, amelyben az akut fellángolások kezelését tanulmányozta volna, és a gyermekgyógyászati vizsgálati program még folyamatban van,[312] továbbá jelenleg nem áll rendelkezésre egyértelmű adagolási útmutatás gyermekgyógyászati betegeknél.

Biztonságosság

A baricitinib leggyakoribb mellékhatásai klinikai vizsgálatokban az emelkedett LDL-koleszterin szint, felső légúti fertőzések, akne és fejfájás voltak. A baricitinib kapcsán jelentett fertőzések között a herpes simplex is szerepelt. Az ilyen események aránya azonban általánosságban csekély volt egy közelmúltban elvégzett, kombinált biztonságossági vizsgálatban, amelybe 8 RCT-ből 2531 beteget választottak, akik 2247 betegévig kaptak baricitinibet (medián időtartam: 310 nap): eczema herpeticum (n = 11), cellulitis (n = 6) és pneumonia (n = 3). Négy opportunista fertőzésről számoltak be.[313] Esetenként észlelték a CK átmeneti emelkedését, különösen jelentős testmozgás után. A placebo kontrollos időszakban nem számoltak be malignitásokról, gasztrointesztinális perforációkról, akut kardiovaszkuláris eseményről vagy tuberculosis kialakulásáról a baricitinibbel kezelt betegeknél.

A herpes simplex gyakoribb volt a 4 mg-os csoportban (6,1%), mint a 2 mg-os csoportban (3,6%) és a placebo csoportban (2,7%). Hosszú távú, 16 héten túli, biztonságossági adatok jelenleg nincsenek.

Monitorozás

A gyártó azt tanácsolja, hogy a betegek hepatitis B gyanúja esetén forduljanak hepatológushoz. A lipid- és a májprofilt rendszeresen monitorozni kell a kezelés megkezdése után. Tanácsos az esetleges hematológiai rendellenességekre irányuló szűrést is végezni. A gyakorlatban ugyanazokat a kiindulási szűrővizsgálatokat ajánljuk, mint az abrocitinib esetében, a hagyományos immunszupresszáns gyógyszerekre vonatkozó helyi protokoll szerint végzett követéssel.

Kombináció egyéb kezelésekkel

Eddig még nem publikáltak olyan vizsgálatokat, amelyekben a baricitinib és más szisztémás kezelések együttes alkalmazását hasonlították össze AE-s betegekben, de a metotrexáttal adott kombinációs terápia jól megalapozott kombinációs kezelési séma a rheumatoid arthritis ellátásában.[314]

Különleges megfontolások

Az egyidejű gyulladásos betegségekben, például rheumatoid arthritis, szenvedő betegek várhatóan kedvező hatásokat tapasztalnak. A baricitinib már engedélyezett ebben az indikációban.

10.3. Upadacitinib

Upadacitinibet **ajánlunk** azoknál az AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. ***Az upadacitinib a közepesen súlyos, súlyos atópiás dermatitis kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12 éves vagy idősebb serdülőknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges.***	↑↑	>50% (8/15) Evidencián és konszenzuson alapul

upadacitinib: engedélyezett ≥12 éveseknek;
felnőtteknek: napi 15 vagy 30 mg; ≥65 éveseknél: napi 15 mg
12–17 éves kor (≥30 ttkg): napi 15 mg

A bizonyíték minősége[2,3]:

Rövid távú (8-16 hét) placebo ellenében (NMA fő elemzés)

⊕⊕○○ ALACSONY a **POEM** átlagos különbségét illetően

⊕○○○ NAGYON ALACSONY a nemkívánatos hatásokat illetően

Az upadacitinibet serdülőknél (12 évesek és idősebbek) és felnőtteknél engedélyezték AE-ben.

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

Az upadacitinib szintén a Janus-kináz (JAK) 1 inhibitora. Végeztek egy II. fázisú vizsgálatot 167 felnőtt beteggel, amelyben az upadacitinib három különböző dózisát (napi 30 mg, napi 15 mg és napi 7,5 mg) hasonlították össze placebóval AE-ben.[315] A vizsgálat 16 hetes volt. Az upadacitinib mindegyik adagolási csoportban felülmúlta a placebót az EASI tekintetében (átlagos változás (SE) 74% (6,1%) a 30 mg dózis esetében, 62% (6,1%) a 15 mg esetében, 39% (6,2%) a 7,5 mg esetében és 23% (6,4%) a placebóval (p=0,03, <0,001, <0,001). Emellett szignifikáns javulásokat tapasztaltak a SCORAD index, az NRS viszketés és a POEM pontszámban is. Az azóta közölt vizsgálatokban hasonló hatékonyságról számoltak be.[316-318]

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

Az upadacitinib 15 mg-os és 30 mg-os dózisokban engedélyezett, úgy, mint rheumatoid arthritisben. Már rendelkezésre állnak a 52 hétig tartó követés adatai, amelyek a 16 hetes vizsgálatokhoz hasonló hosszú távú hatásossági és biztonságossági profilt igazoltak.[319] Nem végeztek olyan vizsgálatot, amelyben akut fellángolás kezelését tanulmányozták volna, és jelenleg 12 évesnél fiatalabb betegekben nincsenek vizsgálatok.

Biztonságosság

A nemkívánatos események összesített incidencia aránya 78,6% 30 mg esetén, 76,2% 15 mg esetén, 73,8% 7,5 mg esetén és 61% placebo során a II. fázisú vizsgálatban, és hasonlónak bizonyultak az azóta jelentett vizsgálatokban is.[315] Az upadacitinib leggyakrabban jelentett nemkívánatos eseményei a felső légúti fertőzések és az akne voltak. A súlyos nemkívánatos események összesített incidencia aránya 0% 30 mg esetén, 2,4% 15 mg esetén, 4,8% 7,5 mg esetén és 2,4% placebóval. A vizsgálatból való kilépés arányát nem jelentették.

Monitorozás

A gyártó azt tanácsolja, hogy a betegeket szűrjék vírusos hepatitis B-re és C-re, valamint tbc-re. A lipid- és a májprofilt meg kell határozni a kezelés indulásakor, majd rendszeresen ellenőrizni kell a kezelés megkezdése után. Tanácsos az esetleges hematológiai rendellenességekre irányuló szűrést és monitorozást is végezni. A gyakorlatban ugyanazokat a kiindulási szűrővizsgálatokat ajánljuk, mint az abrocitinib esetében, a hagyományos immunszupresszáns gyógyszerekre vonatkozó helyi protokoll szerint végzett követéssel.

Kombináció egyéb kezelésekkel

Eddig még nem publikáltak olyan vizsgálatokat, amelyekben az upadacitinibnek más szisztémás kezeléssel együttes alkalmazását vizsgálták volna AE-s betegeknél, de a metotrexáttal való kombináció jól megalapozott kezelési séma a rheumatoid arthritis ellátásában.[320]

Különleges megfontolások

Az egyidejűleg gyulladásos betegségekben is, például rheumatoid arthritis, szenvedő betegek várhatóan kedvező hatásokat tapasztalnak. Az upadacitinib már engedélyezett ebben az indikációban.

11. Egyéb szisztémás kezelés

11.1. Alitretinoin

Alitretinoin alkalmazását **javasoljuk** azoknál a *kéz súlyos, krónikus ekcémájában* szenvedő AE-s betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre, figyelembe véve a hatóanyag teratogén hatását.	↑	>75% (14/15) Szakértői konszenzus

alitretinoin: engedélyezett súlyos, krónikus kézekcémában szenvedő felnőtteknél, akik nem reagálnak a lokális kortikoszteroidokra;
adagolása felnőtteknél napi 10-30 mg

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

Az alitretinoin egy retinoid, amely egyaránt kapcsolódik a retinsav receptorhoz (RAR) és a retinoid X receptorhoz (RXR), ezzel pedig gyulladáscsökkentő és antiproliferatív hatásokat fejt ki. Néhány európai országban krónikus kézekcéma kezelésére engedélyezett, függetlenül annak patogenetikai hátterétől.

Nagy, multicentrikus, randomizált, placebo kontrollos klinikai vizsgálatot végeztek 1032 krónikus kézekcémás beteggel, akiknek körülbelül egyharmada valószínűleg atópiás kézekcémában szenvedett[321]. A betegek 75%-ában észlelték az ekcéma javulását. Az atópiás, kézekcémában szenvedő betegek csoportját nem vetették alá külön elemzésnek, és ebben a vizsgálatban nem mérték fel az extrapalmaris tüneteket sem.

Hat AE-ben szenvedő, a kéz kifejezett érintettségével járó beteget tizenkét hétig kezeltek alitretinoinnal egy kontroll nélküli, nyílt vizsgálatban[322]. A palmaris és az extrapalmaris elváltozások egyaránt javultak a vizsgálatban, amit az mTLSS kézekcémapontszám és a SCORAD egyaránt igazolt.

Adagolás: akut fellángolásban, rövid távon, hosszú távon

A hatásmódnak megfelelően az alitretinoin alkalmas hosszú távú kezelésre. Az alitretinoin kúra kezelési ciklusait 3–6 hónapra kell tervezni.

Az alitretinoin adagja napi 10-30 mg.

Biztonságosság

Az alitretinoin erősen teratogén, ezért a fogamzóképes nőknek kivétel nélkül szigorú születésszabályozási programot kell követniük.

Monitorozás

A kezelés előtt és alatt májenzimeket (GOT, GPT, GGT), koleszterin, trigliceridek, bazális TSH, fT4 szintjét kell ellenőrizni a perifériás vérben; és terhességi teszt fogamzóképes nőknél szükséges.

Kombináció egyéb kezelésekkel

Az alitretinoinnal együtt lokális kortikoszteroid, kalcineurin gátló és emolliens terápia is alkalmazható.

Különleges megfontolások

Kézekcéma és más diagnózisok miatt alitretinoinnal kezelt betegek, köztük két súlyos AE-s beteg egy retrospektív elemzése rámutatott, hogy az alitretinoinra adott válasz közepes volt az egyik résztvevőnél, míg a másik beteg állapota nem javult még úgy sem, hogy 11 hónapig meghosszabbították a kezelést[323].

Az alitretinoin jelenleg hazánkban nem elérhető készítmény.

11.2. H4R-gátló antihisztaminok

Hatásmechanizmusok és hatékonyság

A közelmúltban kezdték tanulmányozni a hisztamin-4-receptor(H4R)-gátló antihisztaminokat középsúlyos-súlyos AE kezelésében. Egy II.a fázisú, randomizált, kontrollált tanulmányban egy vizsgálati készítmény (JNJ-39758979) mutatott bizonyos mértékű hatékonyságot, de a vizsgálatot 6 hét után megszakították biztonságossági okokból (súlyos neutropenia)[324].

Egy másik vizsgálati készítmény (ZPL-3893787) randomizált, kontrollált vizsgálatában az EASI és a SCORAD pontszámok 50%-kal, 41%-kal és 26%-kal csökkentek 8 hét után. A viszketés enyhülése nem különbözött a placebo esetén megfigyelhetőtől, és releváns biztonságossági eltéréseket nem találtak[325]. A hatóanyag klinikai fejlesztését leállították, mert egy II.b fázisú vizsgálat interim analízise negatív hatékonyságot mutatott a placebóra adott magas, 50%-os, válasszal (clinicaltrials.gov).

Korlátozottan állnak rendelkezésre olyan bizonyítékok, amelyek a H4R-antihisztaminok általános alkalmazását támasztják alá az AE-s léziók és a viszketés kezelésében.

11.3. Régen alkalmazott kezelések

Immunadszorpció

Az immunadszorpciót AE-ben szenvedő, emelkedett össz. IgE szintet mutató betegekben alkalmazták arra a feltételezésre alapozva hatását, hogy az IgE csökkentése a betegség javulását eredményezheti. Az immunadszorpciót ugyan az AE korábbi irányelvei tárgyalták, a jövőben azonban várhatóan csupán szórványos alkalmazása elképzelhető, hisz számos újabb, hatékony és biztonságos kezelés vált elérhetővé.

Hízósejt-stabilizátorok

A hízósejt-stabilizátorok gátolják a hízósejtek degranulációját, ezáltal megakadályozzák a hisztamin és egyéb mediátorok felszabadulását. A hízósejt-stabilizátorokat tárgyalták ugyan az AE korábbi irányelvei, a jövőben azonban várhatóan csupán szórványosan fogják alkalmazni ezeket, hiszen számos újabb, hatékony és biztonságos kezelés vált elérhetővé.

Intravénás immunglobulin

Az intravénás immunglobulin (IVIG) immunmódosító terápiaként alkalmazható gyulladásos és autoimmun betegségekben. Az IVIG-et tárgyalták ugyan az AE korábbi irányelvei, a jövőben azonban várhatóan csupán szórványosan fogják alkalmazni, hiszen számos újabb, hatékony és biztonságos kezelés vált elérhetővé.

Leukotrién antagonisták

A montelukaszt egy ciszteinil leukotriénreceptor-antagonista, amely gátolja az LTD4, az LTC4 és az LTE4 hatását. A montelukasztot tárgyalták ugyan az AE korábbi irányelvei, a jövőben azonban várhatóan csupán szórványosan fogják alkalmazni, hiszen számos újabb, hatékony és biztonságos kezelés vált elérhetővé.

Apremilaszt

Az apremilaszt egy kis molekula, foszfodiészteráz- (PDE) 4-inhibitor, amelyet arthritis psoriatica és középsúlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésére engedélyeztek. Az apremilasztot tárgyalták ugyan az AE korábbi irányelvei, a jövőben azonban várhatóan csupán szórványosan fogják alkalmazni, hiszen számos újabb, hatékony és biztonságos kezelés vált elérhetővé. Az apremilaszt AE kezelését célzó klinikai programját leállították.

12. Elkerülési technikák atópiás ekcémában

Ajánljuk az AE betegek egyedi triggereinek azonosítását, hogy a későbbiekben lehetőség legyen ezek elkerülésére, és így hosszabb ideig tarthasson a remisszió vagy a tünetmentesség.	↑↑	>75% (16/17) Szakértői konszenzus
Ajánljuk, hogy a lehető legnagyobb mértékben kerüljék a pollent, a házipor atkát és az elhalt állati hámsejteket a szenzitizált, anamnesztikusan a bőr exacerbációjáról beszámoló betegek, amivel elkerülhető az AE exacerbációja.	↑↑	>75% (14/15) Szakértői konszenzus
Nem szükséges korlátozni a szokásos napi testmozgást AE-s betegeknél.	Állítás	>75% (17/19) Szakértői konszenzus
Ajánljuk, hogy kerüljék az irritáló ruházatot (pl. durva szálas gyapjút), így elkerülhető az AE exacerbációja érzékeny bőrű betegeknél.	↑↑	>75% (16/17) Szakértői konszenzus
Javasoljuk, hogy az AE-s betegek a stressz leküzdésére alkalmas technikákat tanuljanak (pl. edukációs programok). Egyes esetekben tanácsadás vagy pszichoterápia **javasolt**.	↑	100% 100%-os egyetértés (16/16) Szakértői konszenzus

Ajánljuk, hogy az AE megelőzése érdekében kerüljék a dohányfüstöt.	↑↑	>75% (17/18) Szakértői konszenzus

Pollenek elkerülése

Szenzibilizált atópiás betegeknél a pollenek által okozott fellángolások megfigyelhetők. Az AE exacerbációja előfordulhat bőrrel való közvetlen érintkezés, vagy a pollen allergének belégzése útján.[326] Hivatalosan még nem mutatták ki, hogy a pollenek elkerülése az AE során kialakuló fellángolások megelőzéséhez vezet-e.

A beltéri pollenkoncentráció csökkentése segítheti a fellángolások megelőzését erősen pollenszenzitizált betegeknél. Segíthet, ha zárva tartják az ablakokat magas pollenkoncentráció idején, illetve korlátozzák a szabadban töltött időt magas pollentartalmú területeken (pl. fűnyírás). Szintén tanácsos gyakran szellőztetni a belső tereket esőben vagy éjszaka/kora reggel, valamint különleges pollenszűrőkkel felszerelt légkondicionálót használni. A bőr lehetőleg ne érintkezzen pollent hordozó ruhákkal vagy háziállatokkal. A magashegyi klíma ajánlható, ugyanis alacsonyabb a pollenmennyiség, mint a szokásos élettereken.[63,155] Ezeket az intézkedéseket azonban nem mindig könnyű betartani.[63]

A házipor atka kerülése

AE-s betegeknél előfordulhatnak házipor atka (HDM) okozta fellángolások. A házipor atka egyes, specifikus IgE- vagy bőrteszttel azonosított allergénjei enzimatikus aktivitással rendelkező vegyületek, amelyek képesek tönkretenni a bőr permeabilitási barrierjét, valamint ekcémás gyulladást válthatnak ki szenzitizált atópiás egyénekben.

Az atópiás fellángolások megelőzésében alkalmazható allergén-elkerülési technikákra vonatkozó bizonyítékok igen ellentmondásosak.[327-329] Az expozíció csökkentésére szolgáló intézkedések például a matracvédő használata, a megfelelő beltéri légcsere (szűrő, alapos szellőztetés), a fal magas hőmérsékleten történő lemosásának kerülése.[63] A HDM a porban előforduló gyakori beltéri allergén, amely rendszeres takarítással csökkenthető. A teljes kiküszöbölés pl. huzatok használatával nem lehetséges.

Állati hámsejtek elkerülése

Állati hámok okozta allergia esetén ajánlott ezen állatok kerülése.[63] Különösen a macska allergénekkel szembeni expozíció lehet kockázati faktor a gyulladásos bőrelváltozások, valamint légúti tünetek kialakulására szenzitizált AE-s betegeknél.[330] A kutyák kivételt jelenthetnek, ugyanis felmerült, hogy a kutyatartás általánosan védelmező hatást fejt ki az AE kialakulását illetően.[331]

Testmozgás, izzadás, fizikai aktivitás

A meleg és a túlzott verejtékezés az AE-s betegek viszketését súlyosbító legfontosabb tényezők közé tartozik.[332] Ha jelentős mennyiségű izzadság marad a bőrön, ez eltömítheti a verejtékmirigyek pórusait és keratin „dugók" jöhetnek létre, amelyek lokális gyulladást és viszketést idézhetnek elő. A verejték egyes összetevői hisztamint, antimikrobiális peptideket és proteázokat tartalmaznak, amelyek viszketést válthatnak ki. A verejték emellett megkönnyítheti az allergének átjutását a sérült atópiás bőrbarrieren, ami hízósejt degranulációt eredményez.[333, 334] A verejték fontos a bőr homeosztázisához, ezért nem lehet teljesen kiküszöbölni a verejtékezést, viszont a viszketés elkerüléséhez a lehető leghamarabb le kell mosni azt és emollienseket kell alkalmazni. Ellentmondásos és elégtelen bizonyítékok állnak rendelkezésre arról, hogy testmozgás kiválthatja-e az AE-t.[332] A testmozgás gyakran vezet ugyan verejtékezéshez, de ez fontos úgy a testi, mint a lelki egészség szempontjából és az AE-s betegeket nem szabad a testmozgás kerülésére bátorítani.

Ruházat

AE-s betegeknél egyes textíliák, például a gyapjú bizsergő érzést, bőrirritációt és viszketést okozhat. Nem teljesen egyértelműek a bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy melyik textíliák alkalmazása ajánlott és melyeket célszerű kerülni. A ruházattal összefüggő exacerbáció szubjektív lehet.[335] Nem állnak rendelkezésre jó minőségű vizsgálatokból származó bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy bizonyos textíliák enyhítenék az AE súlyosságát[335,336]. Általánosságban kerülendők a durva szálas textíliák, például egyes gyapjúruhák és szorosan fedő, túlhevüléshez vezető ruhák. Ezt leszámítva a ruházatot illetően a személyes preferencia alapján kell döntést hozni. Az AE-s betegek többsége jól tolerálja a selymet és a pamutot, míg a gyapjúval való érintkezés gyakran vált ki irritációt.

Pszichés stressz

Jó minőségű bizonyítékokkal alátámasztott, hogy az AE depresszióval, szorongással és az életminőség romlásával társul[337,338]. Nehéz vizsgálni, hogy a pszichés stressz oka vagy következménye az AE exacerbációjának. Sok esetben valószínűleg mindkettő állítás igaz. Pozitív korreláció áll fenn az anyai stressz és az utódban kialakuló AE között[339,340]. Bár nincsenek nagyobb vizsgálatokban gyűjtött bizonyítékok, a betegek beszámolói szerint a stressz fokozza a viszketést és a betegség fellángolását[341,342]. (Lásd a pszichés beavatkozásról szóló fejezetben)

Szennyezés

Egy szisztematikus áttekintő közleményben, amelyben a légszennyezés és az AE kapcsán végzett környezeti epidemiológiai vizsgálatokat foglalták össze, elfogadható bizonyítékot találtak arra, hogy kis léptékű expozíciómérések (úgynevezett PM 2,5,

vagyis 2,5 mikrométernél kisebb átmérőjű részecskék) alapján különösképpen a kamionforgalom okozta kibocsátás növelte az AE prevalenciáját. A PM 2,5 csoportot elsősorban szerves szénvegyületek, nitrátok és szulfátok alkotják. A nagyobb (PM10) részecskékkel vagy SO_2-vel szembeni, nagyobb léptékű expozíciót illetően az áttekintő közleményben nem mutattak ki az AE prevalenciájára kifejtett hatást.[343,344] Az AE egyes vizsgálatokban[345] azonosított további környezeti kockázati tényezői voltak a szén-monoxid (CO) expozíció az első trimeszter során, CO-expozíció az elmúlt 12 hónapban az éves CO-t <1 ppm-mel meghaladó szinten, illékony szerves vegyületek magas összkoncentrációja (TVOC) a csecsemő hálószobájában a 6. hónapban és AE a 36. hónapban, valamint nitrogén-dioxid (NO_2); utóbbit négy különböző vizsgálatban azonosították az AE rizikófaktoraként. Eddig még nem írták le megfelelően a szennyező anyagok szerepét a már fennálló AE kiváltásában.

Dohányfüst

Egy metaanalízisben szignifikáns összefüggést állapítottak meg az AE és az aktív dohányzás között (OR: 1,87, 95%-os megbízhatósági tartomány: 1,32–2,63). Az összefüggés akkor is szignifikáns maradt, amikor csak gyermekeket, csak felnőtteket, illetve földrajzi régiók szerint meghatározott csoportokat vizsgáltak. Továbbá a passzív füst expozíció által az AE fellángolásaira kifejtett hatás ugyan csekély, de mégis szignifikáns (OR: 1,18, 95%-os megbízhatósági tartomány: 1,01–1,38). A passzív dohányzás gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt összefüggött az AE prevalenciájával és súlyosságával 346.

13. Étrendi beavatkozások atópiás ekcémában

Ajánljuk az AE-s betegek egyedi diétás triggereinek azonosítását, hogy a későbbiekben lehetőség legyen ezek elkerülésére, és így hosszabb ideig tarthasson a remisszió vagy a tünetmentesség.	↑↑	>75% (16/17) Szakértői konszenzus

IgE mediálta ételallergia (azonnali reakciók): **Ajánljuk** a diagnosztikai eljárásokat az IgE mediálta ételallergia tisztázására (étel-specifikus IgE és/vagy SPT, diagnosztikai eliminációs étrendek és terheléses vizsgálatok) azoknál az AE-s betegeknél, akiknek a kórelőzményében élelmiszer által kiváltott azonnali tünetek szerepelnek.	↑↑	>75% (16/18)1 Szakértői konszenzus
IgE mediálta ételallergia (azonnali reakciók) és étel indukálta AE, „késleltetett túlérzékenység”: **Ajánljuk** a diagnosztikai eljárásokat az élelmiszerekkel szembeni kombinált reakciók (azonnali reakciók és étel indukálta ekcéma) tisztázására (étel-specifikus IgE és/vagy SPT, diagnosztikai eliminációs étrendek és terheléses vizsgálatok) azoknál az AE-s betegeknél, akiknek a kórelőzményében élelmiszer által kiváltott tünetek szerepelnek, *beleértve az AE súlyosbodását*.	↑↑	
Étel által kiváltott AE kórelőzménye vagy gyanúja, „késleltetett túlérzékenység”: **Javasoljuk** a diagnosztikai eljárásokat az AE kiváltó tényezőjeként szereplő ételek tisztázására (étel-specifikus IgE és/vagy SPT, eliminációs étrendek és terheléses vizsgálatok) azoknál a középsúlyos-súlyos AE-s betegeknél, akiknek a *kórelőzményében* élelmiszer által kiváltott AE szerepel vagy ennek gyanúja áll fenn.	↑	

[1] 1 tartózkodás

A terápiás eliminációs étrend akkor **ajánlott**, miután a betegnél felállították az ételallergia vagy az étel-indukált ekcéma diagnózisát AE-ben.	↑↑	100% 100%-os egyetértés (17/17) Szakértői konszenzus

Ajánljuk a gyermekek IgE által mediált ételallergiájának újraértékelését egy-két évig tartó szigorú eliminációs étrendet követően.	↑↑	100% 100%-os egyetértés (17/17) Szakértői konszenzus

Egyáltalán nem általános étrendi megszorítások alkalmazását (pl. egyéb kiegészítő készítményeket, bizonyos ételek, pl. tehéntej, glutén általános elhagyását) az AE kezelésére.	↓↓	100% 100%-os egyetértés (19/19) Szakértői konszenzus
Nem tudunk ajánlást tenni a probiotikumok AE kezelésében való alkalmazásról.	0	100% 100%-os egyetértés (19/19) Szakértői konszenzus
Egyáltalán nem ajánljuk vitaminok alkalmazását AE kezelésére.	↓↓	100% 100%-os egyetértés (17/17) Szakértői konszenzus

Ételallergének, pre- és probiotikumok

A középsúlyos-súlyos AE-ban szenvedő gyermekek kb. harmadánál dokumentáltak ételallergiát.[347,348] Az ételallergének közül leggyakrabban a tehéntej, a tyúktojás, a földimogyoró, a szója, dió és a hal felelős az azonnali típusú ételallergiáért és az AE exacerbációjáért kisgyermekeknél; és a kiváltó élelmiszer az életkortól függően változik.[349] Nagyobb gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél a pollenhez társuló ételallergiát is figyelembe kell venni.[350-352]

Az élelmiszer-allergénekkel szembeni reakciók mintázatai

AE-s betegeknél három különböző klinikai reakciómintázatról számoltak be, a tünetek típusától és kialakulásuk idejétől függően.[349,353]

Az azonnali típusú, nem-ekcémás reakciókat rendszerint az IgE mediálja, az allergén bevitele után 2 órán belül fellépnek, és bőrtünetei a csalánkiütés, az angiooedema, a kipirulás és a viszketés, illetve anaphylaxia esetén a gyomorbél-rendszer, a légutak vagy a cardiovascularis rendszer azonnali típusú reakciói jelennek meg. A betegek 74%-ánál fordulnak elő bőrtünetek. Ezen túlmenően, gyermekeknél átmenetileg morbilliform ki-

ütés is felléphet 6-10 órával a kezdeti azonnali reakciót követően, mely néhány órán belül eltűnik és ezt „késői típusú" IgE-mediálta válasznak tekintjük.[353,354]

Izolált ekcémás, késői típusú reakciók rendszerint az allergén bevitele után 6-48 órával lépnek fel, köztük az ekcéma fellángolása az AE predilekciós helyein. Az ilyen izolált ekcémás reakciók azonban ritkák.[350]

A két, fentebb említett mintázat kombinálását (azonnali típusú reakció, amit késői típusú ekcémás reakció követ), az ételallergiás gyermekek, és a nyírfa pollenhez társuló reakcióval érintett serdülők/felnőttek körülbelül 40%-ánál figyelték meg.[352,355]

Az étel-szenzitizáció azonosításához részletes klinikai kórelőzményt kell felvenni és *in vivo* (prick teszt – SPT), valamint *in vivo* teszteket (szérum specifikus IgE) kell végezni az ételallergiára vonatkozó irányelvekben részletesen ismertetettek szerint[356]. Az *in vivo* tesztek különösen hasznosak, ha egy adott élelmiszer bőrtesztjéhez szükséges anyag nem áll rendelkezésre a rutin diagnosztikai alkalmazás során, illetve ha nem lehet bőrtesztet végezni (pl. tünetes dermographizmus, vagy a bőr UV- és gyógyszer-indukálta hiporeaktivitása, kiterjedt ekcéma, vagy antihisztaminok alkalmazása miatt). Továbbá az étel-specifikus IgE segítségével jobb *in vivo* kvantitatív adatokat lehet elérni a szenzitizáció mértékére vonatkozóan, ami segít megbecsülni a klinikai reakció kockázatának valószínűségét. A döntési pontok azonban nincsenek pontosan meghatározva, de lehetőség van egyes rekombináns allergének vizsgálatára, amelyek kedvezőbb diagnosztikai specificitást tehetnek lehetővé, mint az ételkivonatokkal történő tesztelés egyes ételek esetében (pl. Gly m 4 pollennel összefüggő szója allergiában, Ara h2 földimogyoró allergiában).

Az atópiás patch tesztek (APT) nem számítanak rutinszerűen alkalmazott eszközöknek, ugyanis még mindig nem érhetők el standardizált tesztanyagok. ***(Sajnos valóban nem elérhetők az atopy patch teszt reagensei, nem csak hazánkban, de az Európai Unióban sem.)*** Az APT-ket saját készítésű ételanyagokkal is végezhetik, a friss étel 1:10 arányú sóoldatos hígítását helyezik 24–48 órán át a tünetmentes bőrre.[357] Az APT-k eddig igazoltan javították a bőrtesztek pontosságát tehéntej-, tyúktojás-, gabonaféle- és mogyoróallergiák diagnosztizálása esetén AE-s betegeknél.[358-361] Az azonnali típusú reakcióknál prick teszt pozitivitás figyelhető meg, míg a késleltetett reakciók az APT-re adott pozitív reakciókkal társulnak. Ugyanakkor az ételallergia diagnózisának „arany standardja" továbbra is a kettős vak, placebo kontrollos étel provokáció (DBPCFC).[356]

Az orális ételprovokációt orvosi felügyelet alatt, sürgősségi ellátásra felszerelt helyen kell végrehajtani, különösen akkor, ha a problémát okozó ételt már régóta kiiktatták az étrendből. A tehéntej otthoni bevezetése megfontolható, ha nem áll fenn szenzibilizációra utaló bizonyíték és nincs aktív ekcéma. A gyakorlatban az orális ételprovokációt standardizált protokollok szerint kell végrehajtani.[362] AE-ben a provokáció legkomolyabb hátulütője, hogy nem feltétlenül teszi lehetővé a placebo reakciók és az AE egyéb kiváltó tényezői által okozott egyidejű hatások kizárását a provokációs időszak során. Emiatt kötelezően el kell végezni a késleltetett reakciók értékelését 24 vagy

48 óra elteltével, amelyet képzett személynek kell végrehajtania.[355,356] Az ismételt ételexpozíción alapuló terheléses vizsgálatok lehetővé teszik a késleltetett nemkívánatos válaszok felmérését.[355]

Az azonnali reakciókkal társuló minden élelmiszert kerülni kell. Mindazonáltal javasolt elvégezni a tehéntej- és tyúktojás-allergia újraértékelését AE-s csecsemőknél és kisgyermekeknél egy-két év után, ugyanis előfordul, hogy a gyermekek kinövik ezeket az állapotokat. A tejallergia alapellátási vonatkozásait ismertető iMAP irányelv értelmében a tehéntej ismételt bevezetésére 9-12 hónapos korban, illetve legalább 6 hónappal a diagnózis felállítását követően kell sort keríteni: https://gpifn.files.wordpress.com/2019/10/imap-treatment-algorithm.pdf.

Egy szisztematikus áttekintő közleményben[363] nyolc randomizált, kontrollált vizsgálatban tanulmányozták az eliminációs étrend AE-ra kifejtett hatását. Ennek alapján nincs meggyőző bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a tehéntejet, vagy tyúktojást nem tartalmazó étrend általánosságban előnyös lenne AE-s betegeknek. Továbbá nincsen arra utaló bizonyíték, hogy az elemi vagy néhány élelmiszert korlátozó diéta alkalmazása előnyös lenne véletlenszerűen kiválasztott AE-s betegekben. Figyelembe kell venni ennek kapcsán, hogy az eliminációs étrendek nehezen tarthatók be még egy klinikai vizsgálat motiváló közegében is, és az AE vizsgálataiban tapasztalt lemorzsolódás aránya különösen nagy az étrendeket tanulmányozó vizsgálatok során.

Egy Cochrane-adatbázison alapuló szisztematikus áttekintő közlemény kilenc randomizált, kontrollált vizsgálat alapján arra a következtetésre jutott, hogy a tyúktojás elhagyása az étrendből előnyösnek bizonyult az AE kontrolljára vonatkozóan olyan betegeknél, akiknél bizonyítottan szignifikáns szenzibilizáció lépett fel tyúktojással szemben.[364] Ennek megfelelően az Amerikai Bőrgyógyászati Akadémia a tyúktojás korlátozását ajánlja azoknál az AE-s betegeknél, akik klinikailag tyúktojás-allergiásnak bizonyultak [365]. Ezt a megközelítést kell követni az adott betegeknél jelentősnek bizonyuló egyéb ételallergének esetén is.

Pre- és probiotikumok, étrend-kiegészítők

Probiotikumokat – például Lactobacillus keverékeket – már tanulmányozták AE-ben, és bizonyos körülmények között javulást kiváltó hatásukat észlelték.[366] Más vizsgálatokban nem igazoltak szignifikáns hatásokat.[367,368] Egy 800 csecsemővel végzett vizsgálatban egy prebiotikum-keverék hatását tanulmányozták, amelynek az eredmények alapján kedvező hatásai vannak az AE kialakulásának megelőzésére.[369] Egy Cochrane-adatbázison alapuló friss áttekintő közleményben 39 randomizált, kontrollált vizsgálatot azonosítottak, amelyekbe 2599 résztvevőt randomizáltak.[370] A szerzők következtetése alapján a probiotikum alkalmazásának mellőzésével összehasonlítva a jelenleg elérhető probiotikum törzsek valószínűleg csekély mértékben, illetve egyáltalán nem javítják az ekcéma beteg által értékelt tüneteit. Továbbá Tan-Lim és mtsai 2020-as szisztematikus áttekintő közleményükben arra az eredményre jutottak, hogy egyes probioti-

kum készítmények (Bifidobacterium animalis subsp lactis CECT 8145, Bifidobacterium longum CECT 7347, valamint Lactobacillus casei CECT 9104); Lactobacillus casei DN-114001) előnyösnek tűnnek az allergiás tünetek enyhítésében gyermekkori AE esetén.[371]

Egy étrend-kiegészítőket – köztük a halolajat, D-vitamint vagy E-vitamint – vizsgáló szisztematikus áttekintő közlemény arra a következtetésre jutott, hogy nincs megygyőző bizonyíték az AE-ben alkalmazott étrend-kiegészítők hasznosságára vonatkozóan.[372]

Vitaminok

Egy kettős vak, randomizált vizsgálatban több törzset tartalmazó szimbiotikum (prebiotikum + probiotikum) hatásait tanulmányozták D3-vitamin, vagy hagyományos kezeléssel (topikális szteroid, emolliensek, antihisztamin) összehasonlítva az atópiás ekcéma súlyosságára vonatkozóan, 81, egy évesnél fiatalabb csecsemőnél két hónap alatt; az eredmények szignifikáns különbséget mutattak a SCORAD csökkenését illetően a szimbiotikumot ($p<0,001$) és a D3-vitamint ($p=0,001$) kapó csoport és a kontroll csoport összehasonlításakor, valamint nem mutattak szignifikáns különbséget a D3-vitamint és a szimbiotikumot kapó csoport között ($p=0,661$)[373].

Egy másik randomizált, kontrollált, a vizsgálati készítmény nem ismerő vizsgálóval végzett, 26 fiatal beteggel megvalósított vizsgálatban likokalkon A-tartalmú (LA + omega-6 + ceramid-3 + glicerin) testápolót hasonlítottak össze egy hidrokortizon testápolóval 4 héten át napi kétszeri alkalmazással, a betegeket saját magukkal összevetve. A SCORAD szignifikáns csökkenését figyelték meg az LA-val kezelt oldalon ($p<0,001$), azonban nem észleltek statisztikailag szignifikáns különbséget a két oldal között ($p=0,199$). Kevesebb relapszus következett be az LA-val kezelt oldalon; a betegek mindkét kezeléssel elégedettek voltak, viszont a HC-testápoló gyorsabban idézte elő az ödéma, erythema, excoriatio és pruritus enyhülését (a két oldal között nem mutatkozott statisztikai különbség)[374].

A szülés előtti folsav- és vaspótlás hatásait standardizált kérdőívvel mérték fel a szülés után 344 nőnél egy olasz kórházban. A nők a szülés előtt csak vasat, csak folsavat, vasat és folsavat kaptak, vagy nem kaptak kiegészítő készítményt. A vizsgálat eredményei rámutattak, hogy a vas + folsav kiegészítés terhesség alatti alkalmazása az AE elleni védő hatást fejtett ki a gyermeknél, míg a terhesség alatti dohányzás és az AE családi kórelőzménye növelte az AE kockázatát a gyermek számára. Nem figyeltek meg összefüggést az AE és a testtömegindex, a pszichés megterheléssel járó állapotok, az étel-antigén terhesség közbeni kerülése az anya által, valamint az antioxidáns célú zöldség- és gyümölcsbevitel között.[375]

14. Allergénspecifikus immunterápia

Egyáltalán nem ajánljuk allergénspecifikus immunterápia alkalmazását az atópiás ekcéma rutinszerű ellátásában. ***(Ez az ajánlás az AIT kizárólagos alkalmazására vonatkozik AE-ban, azonban saját megfigyeléseink szerint is, AIT adjuváns alkalmazása egyéb atópiás betegség - rhinitis allergica - együttes előfordulásakor jó hatású lehet az AE bizonyos formáiban.)***	↓↓	>50% (8/13) Szakértői konszenzus
Azt **javasoljuk**, hogy az AIT alkalmazása egyes aeroallergén szenzitizált és a kiváltó allergénexpozíciót követően klinikai exacerbációt mutató betegnél megfontolható.	↑	100% 100%-os egyetértés (11/11) Szakértői konszenzus

Bevezetés

Az allergiás betegeknél fellépő tünetek oka, hogy a szenzitizált egyének allergiás immunválasszal reagálnak egy egyébként ártalmatlan allergénre. Az allergénspecifikus immunterápia (AIT) célja, elméletben, az allergiás betegségek gyógyítása. Az alapötlet az, hogy immuntolerancia érhető el a szenzitizált betegnél az immunválasz megváltoztatásával, valamint a humorális és a celluláris immunkomponensek szabályozó képességének helyreállításával[376]. Ezek a változások az allergiás tünetek klinikai javulását, a tüneti „mentő" kezelések csökkent alkalmazását és az életminőség javulását eredményezhetik. Az első ígéretes és sikeres eredményeket 1911-ben érték el és publikálták.[377]

A friss ajánlások értelmében az AIT alkalmazása legalább 3 évig javasolt, mindazonáltal a hosszú távú hatékonysági adatoknak megfelelően minél tovább tart a kezelés, annál jobb. AIT-hez tisztított, nem allergén, erősen immunogén, módosított allergén kivonatokat ajánlanak. Az AIT alkalmazható sublingualis, oralis, subcutan úton, de a közelmúltban a transzdermális és az intralymphaticus formával is próbálkoztak.[376] Ezek közül legygyakrabban a sublingualis (SLIT) és a subcutan (SCIT) megoldást alkalmazzák, melyek egyformán hatékonyak és biztonságosak. Míg a SLIT alkalmazás nagyobb szabadságot nyújt a betegnek, addig a SCIT jobb terápiakövetést és kezelési fegyelmet biztosít. Mind a SCIT, mind a SLIT esetében alacsony terápiakövetést tapasztaltak, és változó mértékű volt a terápiaismeret. Egy metaanalízis szerint a SCIT abbahagyásának aránya 6 és 84% között, a SLIT abbahagyásának aránya pedig 21 és 93% között változott.[378]

Már vizsgálták az allergén-szenzibilizáció szerepét az AE patogenezisében, azonban teljes feltárása még várat magára.

A gyulladásos folyamatokat egyaránt mediálja az azonnali típusú reakció – amelyet az epidermalis dendritikus sejteken lévő IgE/allergén specifikus komplex internalizálódása indít el – és a késleltetett, Th1-mintázattal jellemezhető T-sejt reaktivitás.[379]

A legfontosabb allergén források egyike AE-ben a házipor atka, ugyanis az expozíció egész évben fennáll. A közelmúltban végzett vizsgálatok iránya volt, hogy a pollen allergének milyen szerepet töltenek be az AE fellángolásainak kiváltásában.

Az AIT során az allergént egyre nagyobb dózisokban adják be a válasz módosítása, valamint a perifériás immuntolerancia-mechanizmusok elősegítése céljából. Az AIT indukció hatására Th2 immunválasz eltolódik a Th1 irányába, valamint csökken a mediátorok felszabadulása a hízósejtekből, és fokozódik az IgG4 típusú, gátló antitestek termelődése.

Úgy tűnik, hogy az AIT jobban kifejti kedvező hatásait az AE tüneteire releváns, I. típusú szenzibilizációk jelenlétében, viszont csak házpor atkára szenzibilizált betegeket tanulmányoztak AE-s betegek nagyobb vizsgálataiban.

A subcutan immunterápiára vonatkozó adatok erősebbek, mint a sublingualis terápiára vonatkozóak, és a súlyos AE-vel betegek (SCORAD >50) jobb eredményeket mutattak.[380] ***(Saját megfigyeléseink szerint inkább az enyhe-középsúlyos AE-ban, és nem a súlyos formában szenvedő betegeink bőrtünetei mutattak javulást az adjuváns kezelésként alkalmazott AIT használatakor.)***

Szisztematikus áttekintő közlemények

Az utóbbi években különböző próbálkozások történtek az AIT AE-ben való alkalmazásának szisztematikus áttekintésére és metaanalízisre. A szakirodalom első szisztematikus áttekintésében 10 vizsgálatot elemeztek 2007-ben (megkülönböztetve a placebo kontrollos és a megfigyeléses vizsgálatokat).[381] A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az általános hatás az AIT előnyét mutatta, de az eredményekből nem lehetett következtetést levonni és ajánlást tenni. 2013-ban Bae és mtsai[382] metaanalízisükben 8 vizsgálatot elemeztek. A szerzők következtetése szerint az általuk elvégzett metaanalízis közepes szintű bizonyítékot szolgáltatott az AIT atópiás dermatitisben való hatékonyságra vonatkozóan. Mindazonáltal hangsúlyozták, hogy az AIT alkalmazását csupán közepes bizonyíték támasztja alá.

Gendelman és Lang[383] a SCIT és SLIT kapcsán 2013-ig megjelent kettős vak, kontrollált vizsgálatokat elemezte az ajánlások minősítésére, fejlesztésére és értékelésére szolgáló GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) rendszer felhasználásával, 8 vizsgálatot feldolgozva. Mivel súlyos módszertani hiányosságokba ütköztek, a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy csak gyenge ajánlást lehet tenni az AIT AE-s betegekben való alkalmazására.

A közelmúltban egy kis pilot vizsgálatban közöltek adatokat az AE-s betegeknél alkalmazott adjuváns SLIT kezelés hatásosságáról. Az eredmények kedvező hatékonyságot

és klinikai választ jeleztek enyhe-középsúlyos AE-ben. Továbbá az AIT a bőr permeabilitási barrierjének funkcióját is javította.[384] ***(Ebben a vizsgálatunkban azt is tapasztaltuk, hogy inkább az APT, és nem a prick teszt, alkalmas a szenzitizáció eseményeinek az AIT hatására történő megváltozásának követésére a bőrben.)***

Végül pedig egy Cochrane adatbázison alapuló szisztematikus áttekintő közleményt publikáltak 2016-ban.[385] A szerzők 12 vizsgálatot dolgoztak fel, majd arra jutottak, hogy ennyire kevés vizsgálat nem elegendő következtetések levonásához.

Bőrgyógyászati társaságok legfrissebb irányelvei azt javasolják, hogy mérjék fel az AIT-t AE-ben szenvedő és aeroallergénekre szenzitizált, a tüneti terápiára nem teljes mértékben reagáló betegeknél, a végső döntést pedig a klinikai szakorvos hozza meg. Az AIT elrendelését egyedileg kell megfontolni minden betegnél. Ennek során értékelni kell a kockázat-előny arányt és egyeztetni kell a beteggel.[386]

Ezen bizonyítékok alapján azt **javasoljuk**, hogy megfontolható az AIT alkalmazása egyes házipor atka, nyírfa- és fűpollen szenzitizált betegben, ahol a kiváltó allergénnel szembeni expozíciót követően klinikai exacerbáció lépett fel, vagy a releváns atopy patch teszt pozitív eredményt adott. Továbbá AIT alkalmazható légúti atópiás betegségekben szenvedő betegeknél, akiknél az adott terápiás eljárás az engedélyezett indikációnak megfelel és az AE társbetegségként van jelen.

15. Komplementer medicina

Egyáltalán nem ajánljuk az akupunktúra alkalmazását az AE standard ellátásának részeként.	↓↓	100% 100%-os egyetértés (13/13) Szakértői konszenzus

Egyáltalán nem ajánljuk a fitoterápia alkalmazását az AE standard ellátásának részeként.	↓↓	100% 100%-os egyetértés (14/14) Szakértői konszenzus

Egyáltalán nem ajánljuk az autológ szérum alkalmazását az AE standard ellátásának részeként.	↓↓	100% 100%-os egyetértés (12/12) Szakértői konszenzus
Egyáltalán nem ajánljuk a hagyományos kínai növényi gyógyszerek alkalmazását az AE standard ellátásának részeként.	↓↓	100% 100%-os egyetértés (12/12) Szakértői konszenzus
Nem áll módunkban ajánlást tenni az alpesi klíma-terápia AE-ben történő felhasználására vonatkozóan.	O	>75% (11/12) Szakértői konszenzus

Bevezetés

A komplementer (kiegészítő, alternatív) medicina alatt a szokásos orvosi kezeléssel együtt alkalmazott egyéb egészségügyi kezeléseket értünk. Közéjük tartoznak az alternatív gyógymódok, például a hagyományos kínai orvoslás, az akupunktúra és egyebek.

Akupunktúra

Az akupunktúrát széles körben alkalmazzák számos krónikus betegség, különösen bőrgyógyászati problémák kezelésében[387,388]. Néhány klinikai vizsgálatban igazolták, hogy az akupunktúra képes szignifikánsan enyhíteni a viszketés intenzitását és a bazofil sejtek allergén-indukálta aktivációját AE-s betegeknél[389,390].

Jiao és mtsai [391] nemrég megjelentetett szisztematikus áttekintő közleménye, amelyben nyolc RCT-t dolgoztak fel (434 résztvevővel), az akupunktúra hatékonyságát hasonlították össze krónikus ekcémában szenvedő betegeknél kezelést nem kapó, placeboval kezelt, vagy a konvencionális kezelésben részesülő betegeknél. Az egyik feldolgozott RCT szerint, az akupunktúra a viszketés intenzitásának enyhítésében felülmúlta a kezelés nélküli állapotot, de az eredményeket nem tekintették megbízhatónak a beválasztott betegek alacsony száma (10 fő) miatt. Hat RCT összevont eredménye alapján az akupunk-

túra hatékonyabb volt a konvencionális kezelésnél az EASI csökkenésében, valamint hét RCT összevont eredménye azt mutatta, hogy hatékonyabbnak bizonyult a teljes tüneti javulást illetően AE-ban. Hat és hét RCT metaanalízise szerint az EASI csökkent (MD: −1,89, 95%-os CI: −3,04 – −0,75, I^2: 78%) az akupunktúrát a konvencionális orvoslással összehasonlítva, illetve általánosságban javultak a tünetek (RR: 1,59, 95%-os CI: 1,20–2,11, I^2: 55%). Az életminőségre és az AE kiújulásának arányára vonatkozó adatok nincsenek. Az akupunktúrával összefüggő súlyos nemkívánatos eseményt nem találtak.

Az összes, a vizsgálati kimenetelre vonatkozó bizonyíték alacsony minőségűnek tekinthető a túlságosan alacsony mintaszám, a közvetettség (ugyanis a vizsgálatokba krónikus, nem pedig kifejezetten atópiás ekcémás betegeket választottak be), és az ebből adódó torzulás miatt. Ezek alapján elképzelhető, hogy a vizsgálatok felnagyították az akupunktúra hatásait.

Fitoterápia

Olyan vizsgálatokat kerestünk, amelyekben a fitoterápia hatásosságát tanulmányozták atópiás ekcémában, és mindössze négy, kevés beteggel végzett vizsgálatra bukkantunk.

A Lactobacillus paracasei CBA L74-et (hővel elölt probiotikus Lactobacillusokat) napi 7 g mennyiségben tartalmazó, folyadékban feloldott fermentált rizsliszt 10 fiatal (6 hónapos – 6 éves) betegnél 12 hétig, lokális szteroidokkal és emolliensekkel kombinálva csökkentette a szteroid alkalmazásának szükségességét a betegek felénél, és másik felüknél pedig a szteroidot el tudták hagyni[392].

Egy nyílt, egy centrumban végzett, pilot vizsgálatban 20 felnőtt, középsúlyos-súlyos AE-s betegnél azt találták, hogy 100000 NE SOD + növényi kivonat kombinációját tartalmazó krém napi kétszer, monoterápiában, 30 napig alkalmazva a kiinduláshoz képest 67%-kal csökkentette a SCORAD értékét.[393]

Egy 45 gyermekkel végzett kettős vak, randomizált, placebo kontrollos vizsgálatban *Ficus carica L.* kivonatát tartalmazó krém (Melfi krém) hatékonyságát hasonlították össze hidrokortizonnal, vagy placebóval: 14 napos alkalmazást követően úgy a Melfi krém, mint a hidrokortizon krém szignifikánsan csökkentette a SCORAD pontszámot a placebóhoz képest.[394]

Egy másik kontrollált vizsgálatban egy shea vaj kivonattal kiegészített lipidkomplexet tartalmazó krém és tisztálkodószer hatékonyságát és a bőr biofiziológiájára kifejtett hatását vetették össze egy ceramid készítménnyel 58 AE-s betegnél 4 hetes terápia során. A kezelést jó hatásúnak bizonyult, hatására javult a SCORAD értéke és a DLQI, viszont a két készítmény között nem észleltek szignifikáns különbséget.[395]

Összességében elmondható, hogy átfogó RCT nem készült a témában, és fontos megjegyezni, hogy a növényi kivonatok kontakt szenzibilizációt is okozhatnak.[396]

Autológ vérterápia

Egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatban értékelték az intramuscularis autológ plazmaterápia és az autológ nagy molekulatömegű plazmafehérjefrakció-terápia (AHPT) klinikai hatásosságát 8 héten keresztül, 22, kezelésre nem reagáló, atópiás ekcémában szenvedő felnőtt betegnél. A kezelés végén az AHPT csoport betegeinél szignifikánsan csökkent a SCORAD és a DLQI; nem találtak szignifikáns változást az autológ plazmaterápiás csoportban. Az eredmények sem az AHPT-, sem az autológ plazmaterápiás csoportban nem maradtak fenn hosszú távon.[397]

Egy másik vizsgálatban 16, házipor atkával (*Dermatophagoides farinae*) szemben szenzitizált AE-s betegnél értékelték az autológ immunglobulin G heti kétszeri, 4 hétig tartó intramuscularis alkalmazásának hatásait. Az eredmények alapján szignifikánsan csökkent a specifikus IgE és nőtt a specifikus IgG szintje, ami potenciális antiallergiás immunmoduláló hatásra utalhat az autológ teljes IgG-injekciókat kapó AE-s betegeknél. Nemkívánatos eseményekről nem számoltak be.[398]

A klinikai súlyosság és a laboratóriumi paraméterek hosszú távú változását intramuscularis autológ IgG (autológ immunglobulin-terápia, AIGT) 4 heti alkalmazása után 3 AE-s felnőttnél tanulmányozták, akik állapotát legfeljebb 2 évig követték. Mindegyik esetben a klinikai állapot javulását és az IgE-szintek csökkenését tapasztalták, az egyik beteg a 40. héttől a követés végéig tapasztalt klinikai állapotjavulást, a másik két betegnél pedig hamarabb bekövetkezett a klinikai állapotjavulás, de rövidebb ideig állt fenn a válasz.

A szerzők következtetése szerint az AIGT hosszú távon kedvező hatásokat fejtett ki a klinikai súlyosságra és a laboratóriumi paraméterekre vonatkozóan súlyos, kezelésre nem reagáló AE betegekben. A megfigyelési időszak során nem léptek fel nemkívánatos események.[399]

Nagyon kevés bizonyíték támasztja alá az autológ vérterápia alkalmazását az AE kezelésében.

Kínai növényi gyógyszerek

A kínai orvoslásban régóta hagyományosan alkalmaznak kínai növényeket.

A közelmúltban végzett szisztematikus áttekintésekben a feldolgozott randomizált, kontrollált vizsgálatok módszertani hiányosságai miatt nem találtak döntő bizonyítékot, amely azt igazolná, hogy a kínai növényi gyógyszerek (CHM) lokális alkalmazása AE-ban felülmúlná az egyéb kontroll beavatkozásokat,[400] továbbá nem találtak döntő bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a szájon át vagy a bőrfelszínen alkalmazott CHM mérsékelné az ekcéma súlyosságát gyermekeknél vagy felnőtteknél.[401]

Jól megtervezett, megfelelő erősségű, randomizált, kontrollált vizsgálatokra van szükség az ekcéma kezelésében alkalmazott kínai növényi gyógyszerek hatékonyságának és biztonságosságának felméréséhez.

Alpesi klíma

Egy nemrég készített áttekintő közleményben tizenöt megfigyeléses vizsgálatot dolgoztak fel 40 148 beteg adataival. Négy vizsgálat (amelyekben 2670 beteg vett részt) mutatott be 1 évig terjedő követési adatokat.[329] A vizsgálatok eredményei korlátozottan értékelhetők a minőségre vonatkozó súlyos korlátozottság és a bizonyítékok alacsony szintje miatt.

A betegek jellemzői nem voltak megfelelően meghatározva, és az egyéb farmakológiai terápiára vonatkozó adatok sem voltak megadva. A vizsgálatok többségében a beszámoló csak általános hangvételű volt, gyakran a részleteket mellőzve, ami megnehezítette az adatok értelmezését. Mivel nem végeztek vizsgálatokat, a megfigyeléses vizsgálatokban pedig nem volt kontrollcsoport, ezért nincsenek megbízható adatok arra vonatkozóan, hogy az alpesi klíma terápia mely hatása felelős a megfigyelt változásokért.

E szisztematikus áttekintő közlemény eredményei nagyon alacsony szintű bizonyítékot szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy az alpesi klíma terápia eredményeként csökken a betegség aktivitása és mérséklődik a kortikoszteroidok iránti igény.

Egy kis vizsgálatban, amelyben 7 atópiás ekcémás beteg töltött el 5 napot közepes magasságú hegyvidéken, nem számoltak be a SCORAD változásáról.[402]

16. Pszichológiai és edukációs lehetőségek

Javasoljuk az igazoltan hatásos terápiás betegedukációs programok széles körű bevezetését AE-s gyermekek és felnőttek számára.	↑	100% 100%-os egyetértés (14/14) Szakértői konszenzus

Bevezetés a terápiás betegedukációba (TBE) / komplex beavatkozásokba

Jól ismert, hogy a pszichés és érzelmi tényezők, akárcsak a családon belüli pszichodinamikai folyamatok, befolyásolják az AE klinikai lefolyását.[403] A stressz a betegség súlyos exacerbációihoz vezethet, és fenntarthatja a viszketés-vakarózás ciklusát. A szorongás és a depresszió ismert társbetegségek AE-s betegeknél.[404] Továbbá a rossz életminőség (QoL) és terápiakövetés kulcsfontosságú problémát jelentenek ezeknél a betegeknél.[405] Többdimenziós jelenségként a rossz terápiakövetést többek között maga a betegség is befolyásolja, akárcsak a betegség krónikus jellege, valamint a beteg hiedelmei és karaktere is. Specifikus stratégiákkal a beteg terápiakövetési mintázata ja-

vítható.[405] A terápiás betegedukációs programokat (TBE) eredetileg azért hozták létre, hogy lehetővé tegye a krónikus betegek számára a betegségükkel való együttélést (az önállóság növelése és az egészségi szövődmények csökkentése által). Ezek a programok segíthetnek a betegeknek és családjaiknak a betegség jobb megismerésében és elfogadásában, valamint a kezelés végigvitelében az életminőség és a terápiakövetés javítása céljából. A TBE célja nem csupán az, hogy brosúrák segítségével információkat adjon át, hanem magában foglalja készségek (pl. önellátási stratégiák a betegségben, a kezelések ismerete, relaxációs és viselkedésterápiás technikák) megtanítását, amelyekre képzett egészségügyi szakember oktatja a beteget vagy annak szüleit.[406] Mi több, a TBE betegközpontú holisztikus ellátás, ennélfogva megkönnyíti a jobb partneri együttműködés létrejöttét az orvosok és betegek és gondozóik között. A TBE a családi dinamika helyreállításában is segíthet. Valószínűleg a kezeléssel kapcsolatosan negatív élményeket átélt, valamint a vakarózás kontrolljának megfelelő betartására képtelen betegek számára jár a legnagyobb haszonnal a TBE program.[407]

A jó minőségű TBE programok legyenek bizonyítékon alapulóak, és idomuljanak a beteg szükségleteihez, figyelembe véve az adott személy iskolázottságát és kulturális hátterét (a standardizált formátummal és tartalommal ellentétben). A programokat jól körülírt tartalommal és tevékenységekkel kell megtölteni, amelyeket interdiszciplináris egészségügyi csapat biztosít.[408]

A betegség súlyossági kimeneteleire kifejtett hatékonyságot illetően egy friss metaanalízis – amelyben 7 olyan RCT-t dolgoztak fel, amelyek a szülői oktatás hatását tanulmányozták összesen 1853 gyermeknél – szignifikáns különbséget mutatott ki a SCORAD pontszámokat illetően a TBE-t kapott és a TBE-t nem kapott csoportok között (standardizált átlagos szórás = 8,22, 95%-os CI: –11,29, –5,15; $p<0,01$)[409]. A bizonyíték minőségét a GRADE használatával határozták meg. Mindazonáltal nem találtak szignifikáns eltéréseket a csoportok között az életminőséget illetően. Rendkívül sokféle beavatkozási programot alkalmaznak kulturális háttértől és egészségügyi rendszertől függően (egyéni pszichoszomatikus tanácsadás, egyedi alkalmak ápoló vagy pszichológus vezetésével, egy vagy több interdiszciplináris csoportülés, írásos akciótervek, előadások, online videók stb.), és szükséges az optimális alkalmazási mód megállapítása.[410]

Noha ezen beavatkozások AE ellátásban való hatékonyságára vonatkozóan továbbra is korlátozott bizonyítékok állnak rendelkezésre, a legjobb hatékonysági eredményeket és a legjobb evidenciaszintet interdiszciplináris, jól megszerkesztett, korcsoportfüggő, csoportos programok biztosítják felnőtteknél és gyermekeknél[408,411].

Ápoló vagy pszichológus által vezetett programok

Csekély bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy az ekcéma csoportmunkák a súlyossági pontszámok javulását eredményezik, emellett nő az AE ellátásával kapcsolatos együttműködési készség, javul a viszketés-vakarózással kapcsolatos tuda-

tosság és további pszichológiai előny is jelentkezik.[408] Az ápolók által vezetett programok eredményeként hatásosabbá válik a helyi kezelések alkalmazása, javul a súlyossági pontszám, valamint akár az orvosnak is felszabadulhat ideje a szokásos ellátáshoz.[412] Az ápoló által vezetett programok multidiszciplináris, korcsoportfüggő, strukturált programokhoz viszonyított relatív hatásossága nem tisztázott.

e-egészség

Van néhány bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a bőrgyógyászati kontroll ellátás közvetlen elérésű online modellel megvalósítva egyenértékű a hagyományos személyes ellátással a hatásosságot illetően, viszont kevésbé költséges.[410]

További megközelítések

Különféle pszichológiai beavatkozások hasznosnak bizonyulhatnak kiegészítő terápiaként, illetve az AE-vel való megküzdéshez. Ezek pozitív hatást fejthetnek ki a betegség súlyosságára, valamint a viszketéssel és a vakarózással kapcsolatos viselkedésre. Egy szisztematikus áttekintő közleményben 8 RCT feldolgozását követően kiderült, hogy 5 vizsgálatban szignifikánsan mérséklődött az ekcéma súlyossága.[413] Úgy tűnik, hogy az autogén tréning (a testtudat fokozásával járó módszeres relaxációs forma), a kognitív viselkedésterápia, a szokások befolyásolása/változtatása és a viselkedésterápia hatásosabb, mint az aromaterápia, a rövid dinamikus pszichoterápia és a stressz kezelésére szolgáló program. A viszketés erősségére kifejtett pozitív hatást észleltek mindegyik tanulmányozott beavatkozás esetén, a szokások befolyásolásának tréningje kivételével.

Következtetés

Strukturált, interdiszciplináris, színvonalas oktatóprogramokat kell bevezetni az AE súlyosságára való tekintet nélkül. Ezek a programok javíthatják a helyi kezelés hatékonyságát, valamint különösen hasznosnak bizonyulhatnak a kezelés következő lépés einek felmérésekor, például a szisztémás kezelések bevezetésének szükségessége idején. A pszichológiai beavatkozások, mint például az autogén tréning, a relaxáció, a kognitív viselkedésterápia, a rögzült, rossz szokások megváltoztatása és a viselkedésterápia pozitív hatást fejt ki az AE számos aspektusára.

17. Terhesség, szoptatás, várandósság tervezése

A GCP irányelvek szerint etikátlan dolog terhes nőkön klinikai vizsgálatot végezni. Emiatt nem állnak rendelkezésre magas szintű bizonyítékok az ebben a betegpopulációban tapasztalható hatékonyságról és biztonságosságról. Másrészt viszont az AE a leggyakoribb általános bőrbetegség terhességben. Az AE (i) súlyosbodhat krónikus betegségben szenvedő nőknél, vagy (ii) reaktiválódhat az AE kórelőzményét mutató betegeknél, vagy (iii) előfordulhat olyan nőknél, akiknek a kórelőzményében nem szerepel AE (terhességi atópiás eruptio, AEP). Az AE súlyosbodásáról leginkább a második és a harmadik trimeszter alatt számolnak be, míg az AEP jellemzően az első trimeszterben lép fel.[130] Nincsenek számottevő klinikai eltérések a klasszikus AE súlyosbodása és az AEP között. Az AE terhesség alatti rosszabbodásához hozzájárulhat az immunrendszer fiziológiás eltolódása a Th2 által dominált válasz irányába a terhesség ideje alatt, valamint az ebben az időszakban fellépő fizikális és pszichés stressz is. Keveset tudunk a terhesség alatti kezelésről, viszont a betegek és az őket gondozó egészségügyi személyzet hajlamosak csökkenteni a lokális és szisztémás kezeléseket a terhesség során, nehogy valamilyen feltételezett ártalom érje a magzatot.[414] Következésképpen az AE nem megfelelő kezelése terhesség alatt az életminőség súlyos romlását eredményezheti, továbbá szövődmények, például eczema herpeticum vagy Staphylococcus aureus okozta fertőzések kialakulásához vezethet, ennélfogva kerülendő.

17.1. Terhes nők

AE-ben szenvedő terhes nőknél II. vagy III. hatáserősségi osztályba tartozó lokális kortikoszteroidokat **ajánlunk** ***A halogénezett szteroidok használata viszont kerülendő terhességben.***	↑↑	100% 100%-os egyetértés (19/19) Szakértői konszenzus
AE-ben szenvedő terhes nőknél azt **javasoljuk**, hogy lehetőleg TCI-t alkalmazzanak az arcon és a hajlatokban, valamint a has, az emlő és a comb bőrén, ahol a terhességi csíkok kialakulásának kockázata a nagymértékű TCS-használattal fokozódik.	↑	100% 100%-os egyetértés (19/19) Szakértői konszenzus

AE-ben szenvedő terhes nőknél a lokális kezelések elégtelensége esetén keskeny hullámhosszú (311 nm-es) UVB, illetve ennek hiányában széles spektrumú UVB-terápia alkalmazását **ajánljuk**.	↑↑	100% 100%-os egyetértés (19/19) Szakértői konszenzus
AE-ben szenvedő terhes nőknek, akik számára szisztémás kezelés szükséges, ciklosporint **javasolunk**.	↑	100% 100%-os egyetértés (14/14) Szakértői konszenzus
AE-ben szenvedő terhes nőknek, akik azatioprin kezelésben részesülnek, és továbbra is szisztémás kezelést igényelnek, az azatioprin folytatását **javasoljuk**.	↑	100% 100%-os egyetértés (14/14) Szakértői konszenzus
Hasonlóan minden AE beteghez, **egyáltalán nem ajánljuk** az AE-ben szenvedő terhes nőknek sem a szisztémás kortikoszteroidok hosszú távú alkalmazását.	↓↓	100% 100%-os egyetértés (16/16) Szakértői konszenzus
AE-ben szenvedő terhes nőknél azt **javasoljuk**, hogy prednizolont csak rövid távú mentő kezelésként alkalmazzanak akut fellángolások esetén.	↑	
Egyáltalán nem ajánljuk az AE-ben szenvedő terhes nőknek a baricitinib, metotrexát és mikofenolát alkalmazását.	↓↓	100% 100%-os egyetértés (12/12) Szakértői konszenzus

AE-ben szenvedő terhes nőknél **nem tudunk ajánlást tenni** a dupilumab terhesség alatti alkalmazásáról, ugyanis jelenleg nincsenek klinikai adatok.	0	100% 100%-os egyetértés (16/16) Szakértői konszenzus

Első vonalbeli kezelések

Emolliensek. Az emolliens bázisterápia terhességben is kulcsfontosságú az AE kezelése során, és az AE-ben szenvedő terhes nőknek mindennapi terápiaként kell javasolni annak alkalmazását. Nincsen erős bizonyíték arra vonatkozóan, hogy melyik emollienst kell alkalmazni, de ajánlott magas lipidtartalmú és a lehető legkevesebb potenciálisan ártalmas ágenst tartalmazó készítményt használni. Emolliensek alkalmazásakor a nedves okklúziós technika alkalmazása is javasolt.[155]

TCS. A II. vagy III. osztályba tartozó TCS-ek reaktív és proaktív alkalmazása ajánlott. A terhesség alatti TCS alkalmazás kockázatát egy 2015-ben frissített, szisztematikus, áttekintő, Cochrane közleményben tanulmányozták 14 (5 kohorsz és 9 esetkontroll) vizsgálat feldolgozásával, amelyekben 1601515 vizsgálati alany vett részt. Összességében biztonságosnak ítélték azokat, nem találtak ok-okozati összefüggést a tetszőleges erősségű TCS anyai expozíciója, valamint a terhességgel kapcsolatos kimenetelek (többek közt a szülés módja, a veleszületett rendellenességek, a koraszülés, a magzati halálozás és az alacsony Apgar-érték) között; de a nagyon erős hatású lokális kortikoszteroidok alkalmazása összefüggésben állhat az alacsony születési súllyal.[415] A TCS proaktív, hetente kétszeri alkalmazása fenntartó kezelésként biztonságosnak tekinthető, de továbbra is elővigyázatosság ajánlott erős hatású TCS nagy testfelületen való alkalmazása, illetve érzékeny területeken – például az emlő vagy a comb bőrén – vagy sűrűbb gyakorisággal történő használata esetén. Egyes szakértők felvetik, hogy a IV. osztály vegyületei alkalmazhatók „mentő” kezelésként, illetve hosszabb ideig korlátozott bőrterületeken, ez azonban vita tárgya. A flutikazon-propionát kerülendő, mert ez az egyetlen TCS, amelyről ismert, hogy nem metabolizálja a méhlepény.[130]

TCI. Reaktív és proaktív alkalmazása preferált az arcon és a hajlatokban, valamint a has, az emlő és a comb bőrén, ahol a terhességi csíkok kialakulásának kockázata a nagy mértékű TCS használattal fokozódana.

Antiszeptikumok. Terhes nők alkalmazhatnak antiszeptikumokat a triklozán kivételével, ***ami ma Magyarországon nem érhető el*** klinikailag indokolt esetben a kiújuló bőrfertőzések megelőzése céljából, ezek azonban nem ajánlottak általános, rutinszerű használatként.

UV-terápia. A keskeny hullámsávú (311 nm) UVB és a széles spektrumú UVB-terápia nem jelent kockázatot a terhes nők magzatára. Orális pszoralént azonban nem szabad alkalmazni a fogamzás előtt (3 hónapig) vagy terhes nőknél.

Második és harmadik vonalbeli kezelések

A második és harmadik vonalbeli kezelések azoknak az AE-ben szenvedő terhes nőknek ajánlottak, akiknél II. vagy III. osztályba tartozó topikális kortikoszteroidokkal nem érhető el megfelelő javulás.

Általánosságban véve szisztémás kortikoszteroidokat nem szabad hosszú ideig alkalmazni AE esetén, terhességben pedig ez még inkább így van, mivel hosszú távú alkalmazásuk a magzati szövődmények, illetve a gesztációs diabetes kockázatának emelkedésével jár.[415] Csak rövid ideig tartó prednizolon lökésterápia (legfeljebb 0,5 mg/ttkg naponta) javasolható, szigorúan vett indikáció szerint.

A ciklosporin indikáción túl (off label) alkalmazható súlyos, terápiarezisztens AE esetén terhességben, ha a lokális gyulladáscsökkentő kezelés önmagában vagy UV kezeléssel kombinációban sikertelen, illetve ha egyértelmű,hogy hosszabb távon is eredményes kezelésre van szükség. Alkalmazásakor azonban különösen figyelni kell az anyai vesefunkciót és vérnyomást. Nincs bizonyított teratogén hatása. A ciklosporin átjut a méhlepényen,[416] és terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha az alkalmazás várható előnyei az anyára nézve nagyobbak a magzatot fenyegető potenciális kockázatoknál.

Az *AZA-kezelés* indikáción túl alkalmazható súlyos, terápiarezisztens AE-ben szenvedő terhes nőknél, akik már a fogamzás idején is kapták a kezelést. A gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatokban nem észleltek teratogén hatásra utaló bizonyítékot. A gyógyszer felírásakor erősen ajánlott szorosan együttműködni tapasztalt szülészorvossal.[130]

Az *MTX és a mikofenolát mofetil* teratogén, emiatt szigorúan ellenjavallt terhességben.

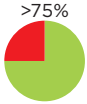
Az új szisztémás gyógyszerek egyikét sem tudjuk ajánlani, ugyanis jelenleg nincsenek olyan klinikai adatok, amelyek alapján tájékozódni lehetne az esetlegesen e szerek kapcsán fennálló kockázatokról. Ugyanakkor a preklinikai adatok nem utalnak arra, hogy a dupilumab vagy a tralokinumab terhességben alkalmazva teratogén potenciállal rendelkezne.

A *baricitinib és az upadacitinib* a gyógyszerek alkalmazási előírásai szerint ellenjavalltak terhességben. Klinikai adatok nincsenek, de egyedi esetleírások alátámasztják a biztonságosságukat terhes nőknél, azonban mindkét molekula kapcsán leírtak teratogén hatásokat állatkísérletekben.

Az *antihisztaminok* korlátozottan hatékonyak AE-ben (lásd a viszketés elleni szerekről szóló fejezetet). Szükség esetén lehetőleg loratadint kell használni, ugyanis ezzel a szerrel bőséges tapasztalat áll rendelkezésre terhes nőknél.

Terhességben alkalmazott *krizaborollal* kapcsolatban nincsenek tapasztalatok, ezért ezt a szert ellenjavallt a fogamzás előtt, terhességben vagy szoptatás alatt alkalmazni.

17.2. Különleges megfontolások szoptató nők számára

AE-ben szenvedő szoptató nőknél II. vagy III. osztályba tartozó topikális kortikoszteroidokat **ajánlunk**.	↑↑	
AE-ben szenvedő szoptató nőknél oralis prednizolon alkalmazását csak rövid távú mentő kezelésként **javasoljuk** akut fellángolások esetén.	↑	
Nem javasoljuk az AE-ben szenvedő szoptató nőknél a metotrexát, a baricitinib, az azatioprin és a ciklosporin alkalmazását. ***Megjegyzendő azonban, hogy más guideline-okban figyelembe veszik azt az irodalmi információt, miszerint azatioprint vagy ciclosporint szedő, szoptató nők csecsemőinél érdemi gyógyszerszintet vagy vérkép eltérést nem lehetett igazolni. Ezért a magyar vélemény szerint ezeket a gyógyszereket szedő anyáknál nem szükséges a gyógyszereket abbahagyni, ha az anya szoptatni szeretne.***	↓	>75%  (16/17) Szakértői konszenzus
AE-ben szenvedő szoptató nőknél **nem tudunk ajánlást tenni** a dupilumab alkalmazásáról a hiányos klinikai adatok miatt.	O	

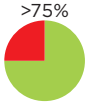
TCS és TCI: Nem tanulmányozták klinikai vizsgálatokban a TCS-ek és TCI-k biztonságosságát szoptatás alatt, de nem feltételeznek ártalmas hatásokat. Mindazonáltal ajánlott a lokális kezelést a mellbimbó területén közvetlenül a gyermek megszoptatása után alkalmazni, hogy a hatóanyag felszívódhasson a bőrbe a következő szoptatás előtt.[130]

Szisztémás kortikoszteroidok: A rövid távú szisztémás szteroid a szoptatás alatt biztonságos, ugyanis az anya által bevett dózis kevesebb, mint 0,1%-a választódik ki az anyatejbe.

A metotrexát, az azatioprin és a JAK-gátlók kiválasztódnak az anyatejbe, és immunszupressziót válthatnak ki az újszülöttben. A metotrexát, az azatioprin ***(Magyarországon nem preferált készítmény AE-ban)*** és a JAK-gátlók általánosságban nem ajánlottak szoptató anyák számára.[130]

17.3. Gyermekvállalást tervező szülők

Gyermekvállalást tervező, AE-ben szenvedő szülők számára II. vagy III. osztályba tartozó lokális kortikoszteroidokat **ajánlunk**.	↑↑	100% 100%-os egyetértés (10/10) Szakértői konszenzus

Gyermekvállalást tervező, AE-ben szenvedő nőknek azt **ajánljuk**, hogy legalább 3 hónappal a fogamzás előtt hagyják abba a metotrexát alkalmazását.*	↑↑	>75%  (13/14) Szakértői konszenzus
Gyermekvállalást tervező, AE-ben szenvedő férfiaknak azt **ajánlunk**, hogy 3 hónappal a fogamzás előtt hagyják abba a metotrexát alkalmazását.*	↑↑	

*Az EMA elővigyázatosságból 6 hónapot ajánl, az irányelvet szerkesztő csoport gyakorlata eltér ettől.

Fogamzás előtti javaslatok nők számára

TCS és TCI: Ebben a témában igen szórványosan érhető el szakirodalom, mindazonáltal az AE elleni topikális kezeléseket aggodalom nélkül alkalmazhatják a teherbe esni vágyó nők.

MTX: A különböző országokban érvényes helyi szabályok a fogamzás előtt 1-6 hónapig terjedő ellenjavallatot fogalmaznak meg. Az EMA elővigyázatosságból 6 hónapot ajánl, az irányelvet szerkesztő csoport gyakorlata eltér ettől és azt ajánljuk, hogy a fogamzás előtt 3 hónappal állítsák le az MTX adását.

A fogamzás előtti javaslatok férfiak számára

TCS és TCI: Ugyanebben a témában csak igen szórványosan érhető el szakirodalom, mindazonáltal az AE elleni lokális kezeléseket aggodalom nélkül alkalmazhatják a gyermek nemzésére vágyó férfiak.

A fogamzás idején a férfiak szedhetnek ciklosporint az AE kezelésére, ugyanis nincsen arra utaló bizonyíték, hogy ez a szer ártalmas volna, vagy a termékenység csökkenését okozná.

MTX: A psoriasis vulgaris szisztémás kezelésének európai S3-irányelvével összhangban a fogamzás előtt 3 hónapig ajánlott szüneteltetni a metotrexát alkalmazását. Azonban ha ebben az időben mégis (véletlenül) expozíció következne be, ez nem indokolja

a terhesség megszakítását, ugyanis nincs férfiaknál fellépő teratogén hatásra utaló bizonyíték.[130]

Azatioprin és baricitinib: sem az azatioprin, sem a baricitinib alkalmazása nem ellenjavallt azon férfiak számára, akik gyermeket szeretnének nemzeni.

18. Gyermek- és serdülőkorú betegeket érintő megfontolások

Fontos fenotípusos és diagnosztikus különbségek

Az ekcéma már az élet első hónapjaiban megjelenhet, és az ekcémás betegek többségénél 5 éves kor előtt alakul ki a betegség. A gyermekek mintegy 60%-a kinövi az AE-t. Jelentős viszont azok száma, akiknél felnőttkorban is megmarad az AE vagy kézekcéma jelentkezik.[417]

A súlyos korai betegség, valamint az AE jelenléte a családi kórelőzményben a betegség perzisztáló lefolyását vetíti előre.[418]

Csecsemőkorban (0-2 éveseknél) jellemzően érintett területek az orcák, a fej, a törzs, valamint a végtagok feszítő oldala, de a hajlító felszínek érintettsége is gyakori, amely még prominensebb a gyermekkor későbbi szakaszában.

Az első klinikai jelek gyakran az orcákon tűnnek fel erythemás, nedvedző, pörkös plakkok formájában. Ezt követően a tünetek generalizálódnak és átterjednek a hajas fejbőrre, a homlokra, a törzsre és a végtagokra. Az arc centrofacialis pallorja, valamint az orr és a paranasalis bőr megkíméltsége okozza az ún. „fényszóró jelet" („headlight sign"). Csecsemőkorban a pelenkával fedett terület is rendszerint intakt. Az arcot érintő tünetek rendszerint mérséklődnek az első év végére.[419]

A koraszülött állapotban a bőr barrierfunkció zavara nagyobb fokú transepidermalis vízvesztéssel (TEWL) és a kemikáliák bőrön keresztül történő fokozott felszívódásával jár. Ez fontos tényező, amelyet figyelembe kell venni a lokális kezelés adagolásának, időtartamának és a testfelület kiterjedésének megtervezésekor. A csecsemők fogékonyabbak a bőrön keresztül kialakuló toxicitásra. Esetükben magas a testfelszín és a testtérfogat egymáshoz viszonyított aránya, éretlen a gyógyszermetabolizáló rendszerük, valamint csökkentek a subcutan zsírraktárak, így fokozott a bőr abszorpciós potenciálja, mindemellett pedig csökken a hatóanyagok vagy toxinok eloszlási térfogata. Terminusra született csecsemőknél a bőrbarrier fejlődése az első életévben is folytatódik.

A csecsemő fürdetése fontos lélektani előnyökkel jár a szülő és a gyermek kapcsolatában. Az AE-s csecsemőket rövid ideig szabad fürdetni, hogy megmaradjon az életkorral változó mikrobiális flóra; kerülni kell az erős szappanokat és detergenseket, valamint fürdető emollienseket kell alkalmazni a bőr hidratálásának elősegítésére, valamint szappan helyett emolliensek használatával kell segíteni a barrierfunkciót.[420]

Megelőzés

AE-s gyermekeknél azt javasoljuk, hogy fordítsanak különös figyelmet az egyidejűleg kialakuló allergiás betegségekre. A középsúlyos-súlyos AE-ben szenvedő betegek mintegy felénél lépnek fel ételallergiák, asztma és allergiás rhinitis.

Nem találtak meggyőző bizonyítékot annak alátámasztására, hogy a bőrápolást célzó beavatkozások – például emolliensek rendszeres alkalmazása az első életévben – mérsékelnék az AE kialakulását 2 éves korig (lásd még az emolliensekről szóló fejezetet).

Lokális gyulladáscsökkentő kezelés

A TCS erősségének lépcsőzetes megközelítése ajánlott, mint a felnőtteknél. Enyhe erősségű TCS általában elegendő az arcot és a nyakat érintő enyhe atópiás ekcémában (5-7 napig). A közepes erősségű TCS-eket középsúlyos atópiás ekcémában, az erőseket pedig súlyos atópiás ekcémában alkalmazzák. A közepes vagy erős hatású készítményeket rövid ideig (7–14 napig) alkalmazzák fellángolások esetén. Sérülékeny területeken, például a hónaljban vagy a lágyékon gyengébb hatású szteroidok vagy TCI-k alkalmazása kívánatos. A lokális szteroidokat naponta egyszer vagy kétszer ajánlott alkalmazni 12 év alatt gyermekeknél. A serdülőket és felnőtteket általában arra kérik, hogy a lokális szteroidot naponta 1-2 alkalommal használják rövid ideig tartó intenzív kezelésre, majd az AE fellángolásának rendeződése esetén hagyják abba, vagy mérsékeljék az alkalmazást. Erős vagy nagyon erős hatású lokális kortikoszteroidokat csak bőrgyógyászat szakorvos felügyelete mellett szabad alkalmazni 12 hónaposnál fiatalabb gyermekeknél.[46]

Lokális szteroidokat naponta egyszer vagy kétszer lehet alkalmazni valamennyi érintett területen; az egyik alkalmazás lehetőleg rövid idővel a fürdés után történjen. A szükséges gyógyszer mennyiségét leggyakrabban „ujjbegy egységben" (FTU) adják meg. Ez annyi gyógyszert jelent, amennyi az első ujjpercen elfér az ujj hegyétől az első ízületig.

Három hónapos csecsemő arcának kezelésére 1 FTU elegendő. Hat éves gyermek teljes lábának bekenésére 4 FTU-t alkalmaznak.

Enyhe betegségaktivitás esetén lokális kortikoszteroid hetente kétszeri-háromszori fenntartó alkalmazása (a havi mennyiség átlagosan 15 g csecsemőknél, 30 g gyermekeknél és 60–90 g serdülőknél és felnőtteknél, az érintett testfelület nagyságához igazodva), az emolliensek bő alkalmazása mellett nem vált ki nemkívánatos szisztémás vagy lokális hatásokat.[418]

A lokális kalcineurin inhibitorok (TCI) hatásosan és biztonságosan alkalmazhatók gyulladáscsökkentő szerként az AE kezelésében, különösen az érzékeny bőrfelületeken (pl. az arcon) két éves kortól. A TCI-k alkalmazása fiatal gyermekeknél gyakori. Relapszusok idején mindennapos (napi kétszeri) alkalmazás ajánlott az érintett területen az FTU szabálynak megfelelően, illetve proaktív adagolás keretében hetente kétszer a tünetmentes területeken is alkalmazhatók.[418] A TCI-ket számos centrumban 2 éves kor alatt, indikáción túl is alkalmazzák.

Szisztémás kezelés

Közepesen súlyos vagy súlyos AE hagyományos, szisztémás kezelését illetően a szisztémás kortikoszteroidok átmeneti, rövid ideig tartó alkalmazása mellett csak a ciklosporin A-t engedélyezték serdülőknél. Egyéb konvencionális szisztémás szerek (pl. metotrexát, mikofenolát mofetil, omalizumab, montelukaszt, azatioprin) indikáción túl (off label) alkalmazhatók. Ezen kezelési módok alkalmazása hatásos, viszonylag biztonságos és jól tolerált, ennél fogva megfontolható egyénileg, esetről esetre.[272]

Drucker és mtsai[2] áttekintő közleményükben három olyan RCT-t dolgoztak fel, amelyeket AE-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél végeztek (lásd az Evidencia Jelentést). Egy vizsgálatban (n=14) kimutatták, hogy a SCORAD pontszám átlaga nagyobb mértékben csökkent 4 mg/ttkg ciklosporin alkalmazásakor, mint IVIG használata esetén. Egy másik kis vizsgálatban (n=20) nem észleltek szignifikáns különbséget a végleges SCORAD pontszámot illetően 2,5 mg/ttkg ciklosporin és metotrexát között. Végül pedig Paller és mtsai arra az eredményre jutottak (n=251), hogy a dupilumab jobb volt, mint a placebo (EASI75; IGA0/1). A torzítás általános kockázata sorrendben magas, magas és nem egyértelmű volt.

19. Foglalkozási szempontok

Az atópiás ekcéma kedvezőtlen hatást fejthet ki a munkavégzésre és a kézekcéma nagyobb kockázatával jár.	Állítás	100% 100%-os egyetértés (15/15) Szakértői konszenzus
Azt **javasoljuk**, hogy munkába állás előtt végezzenek tanácsadást a választott hivatást illetően, amelynek során térjenek ki a kockázatok értékelésére, az elkerülési stratégiákra és a védő intézkedésekre.	↑	100% 100%-os egyetértés (23/23) Konszenzuson alapul

Számos foglalkozási szempontnak lehet jelentősége az AE-s betegeknél, ugyanis esetükben magas a foglalkozási kontakt dermatitis kialakulásának kockázata. Az atópia felerősíti az irritáló anyagokkal és allergénekkel szembeni expozíció hatásait számos foglalkozás, például fodrászok, ápolók, fémipari munkások, gépészek és takarítók esetében, akiknél a kézekcéma nagyon gyakori betegség. (349. sz. hivatkozás). A kézek-

céma kockázata AE-s betegeknél körülbelül 4-szer magasabb. (428. sz. hivatkozás) Az orvos feladata tájékoztatni az AE-s betegeket a magasabb kockázatról, valamint helyes útmutatást adni a megelőző jellegű bőrvédelmet és az irritáló anyagok, illetve kontakt allergének kerülését illetően. Az AE-vel érintett serdülőkorú betegeket ellátó bőrgyógyászok időben tájékoztassák a betegeiket arról, hogy a munkavégzést illetően mivel jár a bőrbetegségük és ennek alapján milyen foglalkozások lehetnek célszerűek számukra. (349. sz. hivatkozás)

Az atópiás ekcéma hatása a munkahelyi életvitelre

Az AE kedvezőtlenül befolyásolja a betegek és családtagjaik életminőségét, ráadásul hatással lehet a munkahelyi életvitelükre és a leendő karrier kiválasztására. Bár keveset tudunk róla, valószínű, hogy a munkából való kiesés számottevő szocioökonómiai és egyéni költségekkel jár.

Nørreslet és mtsai szisztematikus áttekintő közleményükben 2017. februárjáig tanulmányozták a szakirodalmat az AE-s betegek munkavégzésére kifejtett hatására vonatkozóan, különös figyelmet fordítva arra, hogy milyen hatással volt az AE a választott képzésre és foglalkozásra, a betegszabadságra, a munkakör váltására és az AE miatti rokkantnyugdíjazásra.[421] A feldolgozott közlemények módszertani sokfélesége miatt nem lehetett metaanalízist végezni. A minőség értékelését a szerzők végezték validált kritériumlista alapján.[421] 23 közleményt találtak beválaszthatónak, amelyek 26 vizsgálatot öleltek fel 103 343 résztvevővel 12 országban, összesen 7789 AE-s beteggel. A függelék 4. táblázata áttekintést nyújt erről a 26 vizsgálatról.

A munkaválasztásra kifejtett hatás

Az AE munkaválasztásra kifejtett hatását tanulmányozó öt vizsgálatból három volt közepes vagy magas színvonalú, melyekből csupán egy igazolt szignifikáns befolyást a munkaválasztásra.[422-424] Két rossz minőségű vizsgálatban a munkakörre kifejtett hatást igazoltak.[425, 426] Ennélfogva nem lehet konzisztens következtetést levonni.

A betegszabadság igénybe vételére kifejtett hatás

A betegszabadságot tanulmányozó kilenc vizsgálatból csupán egy volt közepes/magas színvonalú,[427] a többi alacsony/közepes színvonalat képviselt.[424,425,428-433] A betegszabadság formáját közvetve értékelték a munkából való kiesés költségei, a munkahelyi termelékenység csökkenése vagy a kihagyott munkanapok száma formájában. Az összes vizsgálatban önbevallásos alapon számoltak be a betegek a szabadságról, ami felveti a visszaemlékezésből fakadó torzítás kockázatát. Kilencből nyolc vizsgálatban arra az eredményre jutottak, hogy az AE miatt megnő a betegszabadságok igénybe vétele.[424,425,428-433]

AE miatti szociális kompenzációk

A szociális kompenzációkat vizsgáló két rossz minőségű tanulmány negatív hatást mutatott ki.[425,434]

A munkahelyi életvitelre kifejtett hatás

Az AE munkahelyi életvitelre kifejtett hatását felmérő tizenkét vizsgálat közül kilenc volt közepes vagy közepes/magas színvonalú,[424, 427, 435-441] három pedig alacsony/közepes vagy alacsony színvonalú.[442-444] A célok, a kimenetelek és a vizsgálatok módszertanai igen heterogének voltak. Összességében három vizsgálatban számoltak be arról, hogy az AE szignifikánsan befolyásolta a munkakör váltását vagy a munka elvesztését,[424, 435, 443] ötben pedig nem jelentettek számottevő összefüggést.[427, 436, 439, 440, 444] A fennmaradó vizsgálatok nem tanulmányozták ezt a kimenetelt.

Ez a szisztematikus áttekintő közlemény határozottan azt sugallja, hogy az AE kedvezőtlenül befolyásolja a betegszabadság igénybe vételét és potenciálisan a munkaválasztást, a munkahelyváltást vagy a munkahely elvesztését, valamint a rokkantnyugdíjazást.

Nørreslet és mtsai szisztematikus áttekintő közleményének publikálása után[421] számos vizsgálatot végeztek az AE okozta gazdasági teher vonatkozásában. Mindegyik vizsgálatban hasonló eredményekről számoltak be, ugyanis csökkent az AE-s betegek munkahelyi termelékenysége és aktivitása.[10,445-450] Egy vizsgálatban a termelékenység éves veszteségét 2400 dollárra becsülték foglalkoztatott, felnőtt korú AE-s betegeknél az USA-ban, szemben a foglalkoztatott, AE-vel nem érintett kontrollokkal.[445] Egy holland vizsgálatban a termelékenységi veszteség becsült költsége 6886 € volt betegévenként (PPY) jól kezelhető AE-ben szenvedő betegeknél, míg 13702 € volt betegévenként terápiarezisztens AE-ben szenvedő betegeknél.[447]

Az atópiás ekcémás betegeket fenyegető kockázatok a munkába állás kezdetén és a munka során

A fent említett kockázatokon túlmenően a munkába állás kezdetén vagy a munka során felmerülhet a kézekcéma kialakulásának kockázata. Ruff és mtsai szisztematikus áttekintést és metaanalízist végeztek azért, hogy összefüggést találjanak az AE és a kézekcéma között egy adott pillanatban, 1 éven belüli, illetve teljes életút során bekövetkező prevalenciáját illetően kontrollokkal összehasonlítva.[451] A feldolgozott harmincöt vizsgálatban 168311 fő vett részt; közülük huszonhat volt metaanalízis 90336 résztvevővel. Ebből a 26 metaanalízisből 10-et magas színvonalúnak, 15-öt közepes színvonalúnak, egyet pedig alacsony színvonalúnak tekintettek.

A kézekcéma prevalenciája szignifikánsan nőtt és összefüggésben állt az AE-vel (pont-prevalencia OR: 2,35 (95%-os CI: 1,47–3,76), 1 éves prevalencia OR: 4,29 (95%-os CI: 3,13–5,88), prevalencia az élet során OR: 4,06 (95%-os CI: 2,72-6,06)). Pozitív, szignifikáns összefüggéseket találtak az AE és a foglalkozási kézekcéma között (1 éves OR: 4,31 (95%-os CI: 2,08–8,91), prevalencia az élet során OR: 2,81 (95%-os CI: 2,08–3,79)). Az általános populációban végzett vizsgálatokban megerősítették ezeket az eredményeket (a kézekcéma 1 éves prevalenciája AE-vel érintett és nem érintett embereknél – OR: 4,19 (95%-os CI: 3,46–5,08), prevalencia az élet során OR: 5,69 (95%-os CI: 4,41–7,36)).

A szisztematikus áttekintő közlemény számos korlátja volt, mint az AE és a kézekcéma diagnosztizálására alkalmazott módszerek különbözősége (kérdőív, illetve klinikai megfigyelés; a 26-ból csak 5 vizsgálat alkalmazta a brit munkacsoport validált diagnosztikai kritériumait; helytelen besorolás kockázata), a kézekcéma 1 éves és teljes életút során bekövetkező prevalenciájára vonatkozó prospektív vizsgálatok hiánya (csak kérdőíveztek; helytelen besorolás kockázata, jelentési torzítás), valamint a klinikai fenotípusok elégtelen leírása.

Ezen szisztematikus áttekintő közlemény alapján az AE-s betegeknél háromszor-négyszer magasabb a kézekcéma prevalenciája, mint a kontrolloknál. Emiatt különösen oda kell figyelni az AE-s betegekre és személyre szabott útmutatásban kell adni a munkába állás előtt és aktív dolgozói pályafutásuk során is, valamint akkor, amikor foglalkozási kézekcéma alakul ki náluk.

Az atópiás ekcéma és a munkahelyi életvitelre vonatkozó tanácsadás

Számos vizsgálat ad ajánlásokat az AE-vel érintett dolgozóknak nyújtható tanácsadásra és követésükre vonatkozóan[421, 448, 452] azon eredmények alapján, melyek szerint az AE kézekcémával és a munkahelyi életvitelre kifejtett kedvezőtlen hatással társul. Javasolt a tanácsadás a munkába állás előtt, különös figyelmet fordítva a kockázati kommunikációra, az elkerülési stratégiákra (lásd az AE-ben alkalmazható elkerülési stratégiákra/technikákra vonatkozó fejezetet) és a védelmi intézkedésekre (beleértve az emolliensek iránti fokozott igényt, lásd az alapvető emolliensekről és hidratálószerekről szóló fejezetet). Mindenekelőtt ajánlott útmutatást adni az AE-s betegeknek arra vonatkozóan, hogy ne válasszanak olyan foglalkozást, amelynek során bőrirritáló feladatokat kell végrehajtani vagy szenzibilizáló anyagokkal kell érintkezni, különös tekintettel azokra a betegekre, akiknek a kórelőzményében perzisztáló vagy visszatérő kézekcéma szerepel. Ebbe beleértendők azok a foglalkozások, amelyeknél nedves anyagokkal kell dolgozni, gyakran kell kesztyűt hordani és szenzitizáló vegyületekkel érintkezni. A nem teljes listát a 4. táblázat mutatja be.[421, 422, 435-437, 451, 453, 454] Fontos a másodlagos prevenció, amelybe beleértendő a tünetek alakulásának gyakori orvosi ellenőrzése a munkakörben eltöltött első néhány év során.[454] Probléma esetén segítheti a betegségteher enyhítését, ha egészségügyi és munkavédelmi felelőshöz küldik a beteget. Mindazonáltal nem találtunk az AE-s populációban végzett specifikus vizsgálatokat az ilyen elsődleges és másodlagos megelőző intézkedések hatásosságára vonatkozóan.

4. táblázat: A kézekcéma magasabb kockázatával járó foglalkozások

Munkakör/foglalkozás:	Lehetséges szenzitizáló vegyületek és ekcémát kiváltó tényezők
Fodrász	Hajfestékek, daueroláshoz használt készítmények, hajápolók, gumiból készült segédanyagok, fehérítők, detergensek, nedvesség, kozmetikai tartósítószerek
Szépségápoló	Akrilok, akrilátok, kozmetikai tartósítószerek, gumiból készült segédanyagok, nedvesség
Takarítás, háztartás	Fertőtlenítőszerek, gumiból készült segédanyagok, súrolószerek, nedvesség
Pék	Liszt- és gabonapor, gumiból készült segédanyagok, nedvesség
Festő	Festékek, izocianátok, műgyanták, terpentin, festékpigmentek, tartósítószerek
Építőipari munkás	Izocianátok, cement, beton, ragasztók, festékek, műgyanták, üveggyapot és fémek
Ács	Fa
Mezőgazdasági munkás	Állati eredetű részecskék, fertőtlenítőszerek, növények, gumiból készült segédanyagok
Virágkötő, kertész	növények, gumiból készült segédanyagok, nedvesség
Egészségügyi dolgozó	Latex, fertőtlenítőszerek, gumiból készült segédanyagok, gyógyszerek, nedvesség
Állatorvos, állatorvosi laboráns, állatkerti gondozó	Állati eredetű részecskék, fertőtlenítőszerek, gumiból készült segédanyagok, gyógyszerek, eszközök, nedvesség
Vendéglátásban dolgozók, szakácsok	Detergensek, fertőtlenítőszerek, élelmiszerek, gumiból készült segédanyagok, nedvesség
Szélenergia-technikus	Oldószerek, ragasztók, festékek, epoxigyanta, műgyanta, üveggyapot, savak és lúgok, detergensek
Gépész és fémipari munkás	Vágófolyadékok, hűtőanyagok, detergensek, fémek, kőolajszármazékok, tartósítószerek

XI. Erősségek és korlátok

A jelen irányelv megalkotásakor az a cél lebegett a szemünk előtt, hogy átfogó, bizonyítékokon alapuló friss információkat nyújtsunk az AE ellátásának valamennyi aspektusáról, amelyek számottevő jelentőséggel bírnak a gyakorló orvosok számára egész Európában. Mivel meg kívántunk felelni az irányelvfejlesztés legfrissebb, szigorú módszertani követelményeinek, módosítottuk az irányelv szerkezetét az EuroGuiDerm irányelvek struktúrájának és stílusának megfelelően. Az irányelvet fejlesztő csoportban klinikai és módszertani szakértők, köztük betegek is részt vettek egész Európából. Az Érdekeltségi Nyilatkozat egyértelmű megjelenítése javította az átláthatóságot, emellett megjelent a standardizált irányelvi állítások online szavazási eljárása is.

Ez a szabályozott irányelv-szerkesztési eljárás magasabb fokú módszertani prudenciát, függetlenséget, objektivitást és tartalmi minőséget eredményezett, ugyanakkor tudatában vagyunk annak, hogy az irányelv már a megjelenése pillanatában elavulttá válik a leggyorsabban változó tartalom, különösen a szisztémás kezelésről szóló fejezet miatt. Mindazonáltal úgy tervezzük, hogy rendszeresen frissítjük az irányelv erre vonatkozó tartalmát, ezzel folyamatosan karbantartott, élő dokumentumot biztosítva az AE szisztémás kezelései vonatkozásában.

XII. Irodalomjegyzék

[1] Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kien C, Langer G, Wipplinger J, et al. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 2014,'108; 413-420.

[2] Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochwerg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156; 659-667.

[3] *Drucker AM.* Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: a living systematic review and network meta-analysis. *2020. Available at: https://eczematherapies.com/research/ (last accessed 03.08.2021*

[4] Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. *Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach.* 2013. Available at: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html (last accessed 03.08.2021

[5] Oakley A. *Eczema Area and Severity Index: EASI score.* 2015. Available at: https://dermnetnz.org/topics/easi-score/ (last accessed 03.08.2021

[6] Charman CR, Venn AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Translating Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. *Br J Dermatol.* 2013;169; 1326-1332.

[7] Brodska P, Panzner P, Pizinger K, Schmid-Grendelmeier P. IgE-Mediated Sensitization to Malassezia in Atopic Dermatitis: More Common in Male Patients and in Head and Neck Type. *Dermatitis.* 2014;25; 120-126.

[8] Cardiff University. *Dermatology Life Quality Index.* Available at:

[9] https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality- index (last accessed 03.08.2021

[10] Ryan R, Synnot A, Hill S. *Describing results.* 2016. Available at: http://cccrg.cochrane.org/author-resources (last accessed 02.11.2021)

[11] Ring J, Zink A, Arents BWM, Seitz IA, Mensing U, Schielein MC, et al. Atopic eczema: burden of disease and individual suffering - results from a large EU study in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33; 1331-1340.

[12] Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996;312; 71-72.

[13] Barbarot S, Stalder JF. Therapeutic patient education in atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2014;170 Suppl 1; 44-48.

[14] Arents BWM. Eczema treatment: it takes time to do no harm. *Br J Dermatol.* 2017;177; 613-614.

[15] Andreasen TH, Christensen MO, Halling AS, Egeberg A, Thyssen JP. Placebo response in phase 2 and 3 trials of systemic and biological therapies for atopic dermatitis-a systematic review and metaanalysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34; 1143-1150.

[16] Zink AGS, Arents BWM, Fink-Wagner A, Seitz IA, Mensing U, Wettemann N, et al. Out-of-pocket Costs for Individuals with Atopic Eczema: A Cross-sectional Study in Nine European Countries. *Acta Derm Venereol.* 2019;99; 263-267.

[17] Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020;396; 345-360.

[18] Ring J. Atopic dermatitis: eczema. Springer. 2016.

[19] Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of- function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics.* 2006;38; 441-446.

[20] Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129; 1892-1908.

[21] 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; 1135-1147.

[22] Draelos ZD. An evaluation of prescription device moisturizers. *J Cosmet Dermatol.* 2009;8; 40-43.

[23] Elias PM, Wakefield JS, Man MQ. Moisturizers versus Current and Next-Generation Barrier Repair Therapy for the Management of Atopic Dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2019;32; 1-7.

[24] Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis - all you can do from the outside. *Br J Dermatol.* 2014;170 Suppl 1; 19-24.

[25] Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30; 351-368.

[26] Abramovits W, Hebert AA, Boguniewicz M, Kempers SE, Tschen E, Jarratt MT, et al. Patient- reported outcomes from a multicenter, randomized, vehicle-controlled clinical study of MAS063DP (Atopiclair) in the management of mild-to-moderate atopic dermatitis in adults. *J Dermatolog Treat.* 2008;19; 327-332.

[27] 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.* 2014;28; 1456-1462.

[28] Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22; 73-82.

[29] Wilhelml K-P, Schölermann A, Bohnsack K, Wilhelm D, Rippke F. Wirksamkeit und Vertraglichkeit einer topischen Zubereitung mit 10% Urea (Laceran® Salbe 10% Urea) bei Neurodermitis. *Aktuelle Dermatologie.* 1998;24; 26-30.

[30] Uehara M, Takada K. Use of soap in the management of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 1985;10; 419-425.

[31] Blume-Peytavi U, Cork MJ, Faergemann J, Szczapa J, Vanaclocha F, Gelmetti C. Bathing and cleansing in newborns from day 1 to first year of life: recommendations from a European round table meeting. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23; 751-759.

[32] Koutroulis I, Pyle T, Kopylov D, Little A, Gaughan J, Kratimenos P. The Association Between Bathing Habits and Severity of Atopic Dermatitis in Children. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55; 176-181.

[33] Denda M, Sokabe T, Fukumi-Tominaga T, Tominaga M. Effects of skin surface temperature on epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2007;127; 654-659.

[34] Hua T, Yousaf M, Gwillim E, Yew YW, Lee B, Hua K, et al. Does daily bathing or showering worsen atopic dermatitis severity? A systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* 2020.

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

[36] Dinkloh A, Worm M, Geier J, Schnuch A, Wollenberg A. Contact sensitization in patients with suspected cosmetic intolerance: results of the IVDK 2006-2011. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29; 1071-1081.

[37] Koutroulis I, Petrova K, Kratimenos P, Gaughan J. Frequency of bathing in the management of atopic dermatitis: to bathe or not to bathe? *Clin Pediatr (Phila).* 2014;53; 677-681.

[38] Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2009;26; 273-278.

[39] Ring J, Mohrenschlager M. Allergy to peanut oil—clinically relevant? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21; 452-455.

[40] Santer M, Ridd MJ, Francis NA, Stuart B, Rumsby K, Chorozoglou M, et al. Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness. *BMJ.* 2018,'361; k1332.

[41] Maarouf M, Hendricks AJ, Shi VY. Bathing Additives for Atopic Dermatitis - A Systematic Review. *Dermatitis.* 2019;30; 191-197.

[42] Ludwig G. On the topical effect of sea water tub-baths with and without addition of an oil emulsion. *Zeitschrift fur Haut-und Geschlechtskrankheiten.* 1968,'43; 683-688.

[43] Dittmar HC, Pflieger D, Schempp CM, Schopf E, Simon JC. [Comparison of balneophototherapy and UVA/B mono-phototherapy in patients with subacute atopic dermatitis]. *Hautarzt.* 1999;50; 649-653.

[44] 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 Derm Venereol.* 2002;82; 45-47.

[45] Darsow U, Lübbe J, Taieb A, Seidenari S, Wollenberg A, Calza AM, et al. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005,'19; 286-295.

[46] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32; 657-682.

[47] National Institute for Health and Care Excellence. *NICE pathways: Eczema.* 2020. Available at: https://pathways.nice.org.uk/pathways/eczema (last accessed 03.08.2021)

[48] 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; 780-784.

[49] van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2; CD012119.

[50] Schram ME, Spuls PI, Leeflang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy.* 2012;67; 99-106.

[51] 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 Derm Venereol.* 2015;95; 587-592.

[52] 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. *Pediatr Dermatol.* 2015;32; 208-215.

[53] 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 Med.* 2011;77; 900-906.

[54] Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium Vitreoscilla filiformis lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol.* 2008;159; 1357-1363.

[55] 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. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9; 421-434.

[56] 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134; 818-823.

[57] Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134; 824-830 e826.

[58] Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, Montgomery AA, Thomas KS, Brown SJ, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395; 962-972.

[59] Skjerven HO, Rehbinder EM, Vettukattil R, LeBlanc M, Granum B, Haugen G, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2020;395; 951-961.

[60] Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112; 667-674.

[61] Fonacier LS, Aquino MR. The role of contact allergy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30; 337-350.

[62] 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; 1255-1261.

[63] Misery L, Belloni Fortina A, El Hachem M, Chernyshov P, von Kobyletzki L, Heratizadeh A, et al. A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task force. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35; 787-796.

[64] 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30; 729-747.

[65] 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; 117-121.

[66] Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Annals of dermatology.* 2012;24; 253-260.

[67] Schnopp C, Holtmann C, Stock S, Remling R, Folster-Holst R, Ring J, et al. Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis--a vehicle-controlled trial. *Dermatology.* 2002;204; 56-59.

[68] 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 meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016.

[69] 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). *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2016;75; 306-311.

[70] 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. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014.

[71] Cadmus SD, Sebastian KR, Warren D, Hovinga CA, Croce EA, Reveles LA, et al. Efficacy and patient opinion of wet-wrap dressings using 0.1% triamcinolone acetonide ointment vs cream in the treatment of pediatric atopic dermatitis: A randomized split-body control study. *Pediatric Dermatology.* 2019;36; 437-441.

[72] Hanifin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol.* 2002;147; 528-537.

[73] 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; 1367.

[74] Niedner R. Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. *Hautarzt.* 2001;52; 1062-1071.

[75] Barnes L, Kaya G, Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf.* 2015;38; 493-509.

[76] 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; 1114-1121.

[77] Walsh P, Aeling JL, Huff L, Weston WL. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1993;29; 501-503.

[78] Davallow Ghajar L, Wood Heickman LK, Conaway M, Rogol AD. Low Risk of Adrenal Insufficiency After Use of Low- to Moderate-Potency Topical Corticosteroids for Children With Atopic Dermatitis. *Clinical Pediatrics.* 2019;58; 406-412.

[79] Fishbein AB, Mueller K, Lor J, Smith P, Paller AS, Kaat A. Systematic Review and Meta-analysis Comparing Topical Corticosteroids With Vehicle/Moisturizer in Childhood Atopic Dermatitis. *Journal of Pediatric Nursing.* 2019;47; 36-43.

[80] Hengge UR. Topical Corticosteroids. In: Gaspari AA, Tyring SK, editors. Clinical and Basic Immunodermatology. London. Springer London, 2008. 561-577.

[81] Draelos ZD, Feldman SR, Berman B, Olivadoti M, Sierka D, Tallman AM, et al. Tolerability of Topical Treatments for Atopic Dermatitis. *Dermatology and Therapy.* 2019;9; 71-102.

[82] Siklar Z, Bostanci I, Atli O, Dallar Y. An infantile Cushing syndrome due to misuse of topical steroid. *Pediatr Dermatol.* 2004;21; 561-563.

[83] 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. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2011;64; 275-281.

[84] Chan HH, Salmon JF. Glaucoma caused by topical corticosteroid application to the eyelids. *Medical Journal of Australia.* 2019;210; 152-153.e151.

[85] Sahni D, Darley CR, Hawk JLM. Glaucoma induced by periorbital topical steroid use - a rare complication. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2004;29; 617-619.

[86] 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. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2015;72; 541-549 e542.

[87] Queille C, Pommarede R, Saurat JH. Efficacy versus systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood. *Pediatr Dermatol.* 1984;1; 246-253.

[88] Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clinics in dermatology.* 2003;21; 193-200.

[89] 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. *J Dermatolog Treat.* 2010;21; 157-166.

[90] Stalder JF, Aubert H, Anthoine E, Futamura M, Marcoux D, Morren MA, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: International feasibility study of the TOPICOP score. *Allergy.* 2017;72; 1713-1719.

[91] 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; 808-814.

[92] Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Topical Corticosteroid Phobia among Parents of Children with Atopic Eczema in Korea. *Annals of dermatology.* 2015;27; 499-506.

[93] Muller 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; 444-452.

[94] Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs.* 2013;15; 303-310.

[95] Norris DA. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2005;53; S17-S25.

[96] Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, Rubins A, Dobozy A, Bos J, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 1997;337; 816-821.

[97] Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1998;134; 805-809.

[98] 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; 999-1006.

[99] 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; 271-277.

[100] 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109; 539-546.

[101] Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AF, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD009864.

[102] Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2010;21; 144-156.

[103] 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; 742-750.

[104] 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; 1348-1356.

[105] Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr.* 2003;142; 155-162.

[106] 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. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2002;46; 495-504.

[107] Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2003;139; 1184-1186.

[108] 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; 348-355.

[109] Abędź N, Pawliczak R. Efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Postepy dermatologii i alergologii.* 2019;36; 752-759.

[110] 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; 942-951.

[111] 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; 597-606.

[112] 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; 396-398.

[113] 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; 507-513.

[114] Hong CH, Gooderham M, Bissonnette R. Evidence Review of Topical Calcineurin Inhibitors for the Treatment of Adult Atopic Dermatitis. *Journal of cutaneous medicine and surgery.* 2019;23; 5s-10s.

[115] Mandelin JM, Remitz A, Virtanen HM, Malmberg LP, Haahtela T, Reitamo S. A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolim us for the first 4 years. *J Dermatolog Treat.* 2010;21; 167-170.

[116] Lubbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *American journal of clinical dermatology.* 2003;4; 641-654.

[117] Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2004;14; 73-74.

[118] Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110; e2.

[119] Bornhovd E, Wollenberg A. Topische Immunmodulatoren zur Ekzembehandlung. *Allergo J* 2003;12; 456-462.

[120] 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; 1282-1289.

[121] Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits. *The Journal of Dermatology.* 2018;45; 936-942.

[122] Paller AS, Folster-Holst R, Chen SC, Diepgen TL, Elmets C, Margolis DJ, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020.

[123] 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19; 663-671.

[124] Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology.* 2007;214; 289-295.

[125] Thaci D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clinics in dermatology.* 2010;28; 52-56.

[126] Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad OJ, Wan J, Raimondo D, Bilker WB. Association Between Malignancy and Topical Use of Pimecrolimus. *JAMA Dermatol.* 2015;151; 594-599.

[127] Deleuran M, Vestergaard C, V0lund A, Thestrup-Pedersen K. Topical Calcineurin Inhibitors, Topical Glucocorticoids and Cancer in Children: A Nationwide Study. *Acta Derm Venereol.* 2016 96; 834-835.

[128] Asgari MM, Tsai AL, Avalos L, Sokil M, Quesenberry CP, Jr. Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Keratinocyte Carcinoma Risk Among Adults With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2020.

[129] Castellsague J, Kuiper JG, Pottegard A, Anveden Berglind I, Dedman D, Gutierrez L, et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation - JOELLE study). *Clinical epidemiology.* 2018;10; 299-310.

[130] Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis - an update on safety issues. 2012;10; 167-172.

[131] Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33; 1644-1659.

[132] McDowell L, Olin B. Crisaborole: A Novel Nonsteroidal Topical Treatment for Atopic Dermatitis. 2019;35; 172-178.

[133] Zebda R, Paller AS. Phosphodiesterase 4 inhibitors. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2018;78; S43-S52.

[134] Yosipovitch G, Gold LF, Lebwohl MG, Silverberg JI, Tallman AM, Zane LT. Early Relief of Pruritus in Atopic Dermatitis with Crisaborole Ointment, A Non-steroidal, Phosphodiesterase 4 Inhibitor. *Acta Derm Venereol.* 2018;98; 484-489.

[135] Fahrbach K, Tarpey J, Washington EB, Hughes R, Thom H, Neary MP, et al. Crisaborole Ointment, 2%, for Treatment of Patients with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020.

[136] 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. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2016;75; 494-503.e496.

[137] Papier A, Strowd LC. Atopic dermatitis: a review of topical nonsteroid therapy. *Drugs in context.* 2018;7; 212521.

[138] Hanifin JM, Ellis CN, Frieden IJ, Folster-Holst R, Stein Gold LF, Secci A, et al. 0PA-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. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2016;75; 297-305.

[139] 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. *J Dermatolog Treat.* 2016;27; 467-472.

[140] Diaz A, Guttman-Yassky E. Topical agents for the treatment of atopic dermatitis. *Expert review of clinical immunology.* 2019;15; 369-382.

[141] Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. 2016;175; 902-911.

[142] Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. *British Journal of Dermatology.* 2018;178; 424-432.

[143] Kim BS, Howell MD, Sun K, Papp K, Nasir A, Kuligowski ME. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;145; 572-582.

[144] Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, Wu S, Robbins K, Gallagher K, et al. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;80; 89-98.e83.

[145] Lee YW, Won C-H, Jung K, Nam H-J, Choi G, Park Y-H, et al. Efficacy and safety of PAC-14028 cream - a novel, topical, nonsteroidal, selective TRPV1 antagonist in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase I Ib randomized trial. *British Journal of Dermatology.* 2019;180; 1030-1038.

[146] Totte JE, van der Feltz WT, Hennekam M, van Belkum A, van Zuuren EJ, Pasmans SG. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2016;175; 687-695.

[147] Alexander H, Paller AS, Traidl-Hoffmann C, Beck LA, De Benedetto A, Dhar S, et al. The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. *Br J Dermatol.* 2020;182; 1331-1342.

[148] Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Luscher-Firzlaff J, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129; 426-433, 433.e421-428.

[149] Schlievert PM, Case LC, Strandberg KL, Abrams BB, Leung DYM. Superantigen profile of Staphylococcus aureus isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin Infect Dis.* 2008;46; 1562-1567.

[150] George SM, Karanovic S, Harrison DA, Rani A, Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, et al. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019.

[151] Juenger M, Ladwig A, Staecker S, Arnold A, Kramer A, Daeschlein G, et al. Efficacy and safety of silver textile in the treatment of atopic dermatitis (AD). *Curr Med Res Opin.* 2006;22; 739-750.

[152] Gauger A, Fischer S, Mempel M, Schaefer T, Foelster-Holst R, Abeck D, et al. Efficacy and functionality of silver-coated textiles in patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20; 534-541.

[153] Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2003;49; 198-205.

[154] Seegraber M, Worm M, Werfel T, Svensson A, Novak N, Simon D, et al. Recurrent eczema herpeticum - a retrospective European multicenter study evaluating the clinical characteristics of eczema herpeticum cases in atopic dermatitis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34; 1074-1079.

[155] Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51; 329-337.

[156] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32; 657-682.

[157] Kreth HW, Hoeger PH. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in children between 1 and 9 years of age with atopic dermatitis. *Eur J Pediatr.* 2006;165; 677-683.

[158] Schneider L, Weinberg A, Bogu niewicz M, Taylor P, Oettgen H, Heughan L, et al. Immune response to varicella vaccine in children with atopic dermatitis compared with nonatopic controls. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2010;126; 1306-1307.e1302.

[159] Osier E, Eichenfield L. The Utility of Cantharidin for the Treatment of Molluscum Contagiosum. *Pediatric dermatology.* 2015;32.

[160] Rush J, Dinulos JG. Childhood skin and soft tissue infections: new discoveries and guidelines regarding the management of bacterial soft tissue infections, molluscum contagiosum, and warts. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28; 250-257.

[161] Wollenberg A, Engler R. Smallpox, vaccination and adverse reactions to smallpox vaccine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004;4; 271-275.

[162] Reed JL, Scott DE, Bray M. Eczema vaccinatum. *Clin Infect Dis.* 2012;54; 832-840.

[163] 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30; 1971-1977.

[164] Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, Cordoro KM, Yagi S, Howard R, et al. „Eczema coxsackium“ and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics.* 2013;132; e149-157.

[165] Neri I, Dondi A, Wollenberg A, Ricci L, Ricci G, Piccirilli G, et al. Atypical Forms of Hand, Foot, and Mouth Disease: A Prospective Study of 47 Italian Children. *Pediatr Dermatol.* 2016;33; 429-437.

[166] Lynch MD, Sears A, Cookson H, Lew T, Laftah Z, Orrin L, et al. Disseminated coxsackievirus A6 affecting children with atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2015;40; 525-528.

[167] Johnson VK, Hayman JL, McCarthy CA, Cardona ID. Successful treatment of eczema coxsackium with wet wrap therapy and low-dose topical corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2; 803-804.

[168] Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, Ferreira FM, Dolowschiak T, Ruchti F, et al. The Skin Commensal Yeast Malassezia Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host Microbe.* 2019;25; 389-403.e386.

[169] Thammahong A, Kiatsurayanon C, Edwards SW, Rerknimitr P, Chiewchengchol D. The clinical significance of fungi in atopic dermatitis. *International journal of dermatology.* 2020;59; 926-935.

[170] Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of Malassezia spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med.* 2015;4; 1217-1228.

[171] Kaffenberger BH, Mathis J, Zirwas MJ. A retrospective descriptive study of oral azole antifungal agents in patients with patch test-negative head and neck predominant atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014;71; 480-483.

[172] Svejgaard E, Larsen PO, Deleuran M, Ternowitz T, Roed-Petersen J, Nilsson J. Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1 week with placebo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18; 445-449.

[173] Lorette G, Ermosilla V. Clinical efficacy of a new ciclopiroxolamine/zinc pyrithione shampoo in scalp seborrheic dermatitis treatment. *Eur J Dermatol.* 2006;16; 558-564.

[174] Glatz M, Buchner M, Von Bartenwerffer W, Schmid-Grendelmeier P, Worm M, Hedderich J, et al. Malassezia spp.-specific immunoglobulin E level is a marker for severity of atopic dermatitis in adults. *Acta dermato-venereologica.* 2015;95; 191-196.

[175] Kamata Y, Tominaga M, Takamori K. Itch in Atopic Dermatitis Management. *Curr Probl Dermatol.* 2016;50; 86-93.

[176] Sher LG, Chang J, Patel IB, Balkrishnan R, Fleischer AB, Jr. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2012;92; 455-461.

[177] Reszke R, Krajewski P, Szepietowski JC. Emerging Therapeutic Options for Chronic Pruritus. *American journal of clinical dermatology.* 2020;21; 601-618.

[178] Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375; 2335-2348.

[179] Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, Kim BS, Wu JJ, Eckert L, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: Analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2020;82; 1328-1336.

[180] Agache I, Song Y, Posso M, Alonso-Coello P, Rocha C, Sola I, et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI biologicals guidelines. *Allergy.* 2021;76; 45-58.

[181] Worm M, Simpson EL, Thagi D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156; 131-143.

[182] Schommer A, Matthies C, Petersen I, Augustin M. Effektivitat einer Polidocanol-Harnstoff-Kombination bei trockener, juckender Haut. *Aktuelle Dermatologie.* 2007;33; 33-38.

[183] Hauss H, Proppe A, Matthies C. Vergleichende Untersuchungen zur Behandlung von trockener, juckender Haut mit einer Zubereitung aus Harnstoff und Polidocanol sowie mit einer Linolsaure- haltigen Fettcreme. Ergebnisse aus der Praxis. *Derm Beruf Umwelt.* 1993;41; 184-188.

[184] 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; 306-311.

[185] Reimann S, Luger T, Metze D. [Topical administration of capsaicin in dermatology for treatment of itching and pain]. *Hautarzt.* 2000;51; 164-172.

[186] 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; 501-513.

[187] Jaworek *A*, Szafraniec K, Jaworek M, Matusiak t, Wojas-Pelc A, Szepietowski JC. Itch Relief in Atopic Dermatitis: Comparison of Narrowband Ultraviolet B Radiation and Cyclosporine Treatment. *Acta Derm Venereol.* 2020;100; adv00291.

[188] Doherty V, Sylvester DG, Kennedy CT, Harvey SG, Calthrop JG, Gibson JR. Treatment of itching in atopic eczema with antihistamines with a low sedative profile. *Bmj.* 1989;298; 96.

[189] Henz BM, Metzenauer P, O'Keefe E, Zuberbier T. Differential effects of new-generation H1-receptor antagonists in pruritic dermatoses. *Allergy.* 1998;53; 180-183.

[190] Langeland T, Fagertun HE, Larsen S. Therapeutic effect of loratadine on pruritus in patients with atopic dermatitis. A multi-crossover-designed study. *Allergy.* 1994;49; 22-26.

[191] 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; 117-122.

[192] Wahlgren CF, Hägermark O, Bergström R. The antipruritic effect of a sedative and a non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1990;122; 545-551.

[193] 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; 40-45.

[194] Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K, Mattila T, Turjanmaa K, Varjonen E, et al. Dose ranging study: cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann Allergy.* 1993;70; 127-133.

[195] 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; 482-487.

[196] Kawakami T, Kaminishi K, Soma Y, Kushimoto T, Mizoguchi M. Oral antihistamine therapy influences plasma tryptase levels in adult atopic dermatitis. *J DermatolSci.* 2006;43; 127-134.

[197] Matterne U, Bohmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ. Oral H1 antihistamines as ‚add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1; Cd012167.

[198] Kawashima M, Tango T, Noguchi T, Inagi M, Nakagawa H, Harada S. Addition of fexofenadine to a topical corticosteroid reduces the pruritus associated with atopic dermatitis in a 1-week randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Br J Dermatol.* 2003;148; 1212-1221.

[199] Simons FE. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18; 535-542.

[200] Monroe EW. Efficacy and safety of nalmefene in patients with severe pruritus caused by chronic urticaria and atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1989;21; 135-136.

[201] Burch JR, Harrison PV. Opiates, sleep and itch. *Clin Exp Dermatol.* 1988;13; 418-419.

[202] Banerji D, Fox R, Seleznick M, Lockey R. 337 Controlled antipruritic trial of nalmefene (N) in chronic urticaria (CU) and atopic dermatitis (AD). *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1988;81; 252.

[203] 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. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1999;41; 533-539.

[204] 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23; 948-950.

[205] Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-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 Derm Venereol.* 2009;89; 45-51.

[206] Jekler J, Larko O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired- comparison study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1990;22; 49-53.

[207] Jekler J, Larko O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1988;119; 697-705.

[208] Jekler J, Larko O. UVA solarium versus UVB phototherapy of atopic dermatitis: a paired-comparison study. *Br J Dermatol.* 1991;125; 569-572.

[209] Jekler J, Larko O. Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A (UVA), low-dose UVB and combined UVA and UVB: two paired-comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1991;8; 151-156.

[210] Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, Laaper-Ertmann M, Bousema MT, Sigurdsson V, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2009;60; 77-84.

[211] Der-Petrossian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Half-side comparison study on the efficacy of 8-methoxypsoralen bath-PUVA versus narrow-band ultraviolet B phototherapy in patients with severe chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2000;142; 39-43.

[212] 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; 652-658.

[213] Legat FJ, Hofer A, Brabek E, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Narrowband UV-B vs medium-dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2003;139; 223-224.

[214] Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;357; 2012-2016.

[215] Heinlin J, Schiffner-Rohe J, Schiffner R, Einsele-Kramer B, Landthaler M, Klein A, et al. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25; 765-773.

[216] Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Honigsmann H, Tanew A. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2001;45; 503-507.

[217] Dittmar HC, Pflieger D, Schopf E, Simon JC. [UVA1 phototherapy. Pilot study of dose finding in acute exacerbated atopic dermatitis]. *Hautarzt.* 2001;52; 423-427.

[218] Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, Schopf E. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1992;26; 225-230.

[219] Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, Grabbe S, Meffert H, Sonnichsen N, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1998;38; 589-593.

[220] Tzaneva S, Kittler H, Holzer G, Reljic D, Weber M, Honigsmann H, et al. 5-Methoxypsoralen plus ultraviolet (UV) A is superior to medium-dose UVA1 in the treatment of severe atopic dermatitis: a randomized crossover trial. *Br J Dermatol.* 2010;162; 655-660.

[221] von Kobyletzki G, Pieck C, Hoffmann K, Freitag M, Altmeyer P. Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1999;41; 931-937.

[222] Granlund H, Erkko P, Remitz A, Langeland T, Helsing P, Nuutinen M, et al. Comparison of cyclosporin and UVAB phototherapy for intermittent one-year treatment of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2001;81; 22-27.

[223] Valkova S, Velkova A. UVA/UVB phototherapy for atopic dermatitis revisited. *J Dermatolog Treat.* 2004;15; 239-244.

[224] Byun HJ, Lee HI, Kim B, Kim MN, Hong H, Choi Y, et al. Full-spectrum light phototherapy for atopic dermatitis. *International journal of dermatology.* 2011;50; 94-101.

[225] Qayyum S, Asad F, Agrawal R, Khurshid K, Rani Z, Pal SS. Comparison of efficacy and safety of ultraviolet A radiation versus ultraviolet B radiation in atopic dermatitis. *Journal of pakistan association of dermatologists.* 2016;26; 223-228.

[226] Pacifico A, Iacovelli P, Damiani G, Ferraro C, Cazzaniga S, Conic RRZ, et al. ‚High dose' vs. ‚medium dose' UVA1 phototherapy in italian patients with severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33; 718-724.

[227] Collins P, Ferguson J. Narrowband (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children. *Br J Dermatol.* 1995;133; 653-655.

[228] Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31; 196-199.

[229] Clayton TH, Clark SM, Turner D, Goulden V. The treatment of severe atopic dermatitis in childhood with narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32; 28-33.

[230] Tay YK, Morelli JG, Weston WL. Experience with UVB phototherapy in children. *Pediatr Dermatol.* 1996;13; 406-409.

[231] Sheehan MP, Atherton DJ, Norris P, Hawk J. Oral psoralen photochemotherapy in severe childhood atopic eczema: an update. *Br J Dermatol.* 1993;129; 431-436.

[232] Mok ZR, Koh MJ, Chong WS. Is phototherapy useful in the treatment of atopic dermatitis in asian children? A 5-year report from singapore. *Pediatr Dermatol.* 2014;31; 698-702.

[233] Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25; 727-729.

[234] Darne S, Leech SN, Taylor AE. Narrowband ultraviolet B phototherapy in children with moderate-to-severe eczema: a comparative cohort study. *Br J Dermatol.* 2014;170; 150-156.

[235] Dayal S, Pathak K, Sahu P, Jain VK. Narrowband UV-B phototherapy in childhood atopic dermatitis: efficacy and safety. *An Bras Dermatol.* 2017;92; 801-806.

[236] Vermeulen FM, Gerbens LAA, Schmitt J, Deleuran M, Irvine AD, Logan K, et al. The European TREatment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce survey: prescribing practices in Europe for phototherapy and systemic therapy in adult patients with moderate-to-severe atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2020.

[237] Bedair K, Elhadad A, Hamad S, Ferguson J, Donnan P, Dawe RS. No association between whole- body ultraviolet A1 phototherapy and skin cancers in humans: a cancer registry linkage study. *British Journal of Dermatology.* 2020.

[238] 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; 370-374.

[239] Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *International journal of dermatology.* 2005;44; 355-360.

[240] Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maitre M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl 3; 22-31.

[241] Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90; 1278-1284.

[242] Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med.* 1997;336; 1041-1045.

[243] Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtmann B, Guillaume JC, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;120; 211-216.

[244] Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet.* 2001;358; 1042-1045.

[245] Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, Simpson E, Furue M, Deckert S, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134; 800-807.

[246] Stadler PC, Renner ED, Milner J, Wollenberg A. Inborn Error of Immunity or Atopic Dermatitis: When to be Concerned and How to Investigate. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9; 1501-1507.

[247] Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43; 329-339.

[248] Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133; 429-438.

[249] Thomsen SF, Karlsmark T, Clemmensen KK, Graversgaard C, Ibler KS, Jemec GB, et al. Outcome of treatment with azathioprine in severe atopic dermatitis: a 5-year retrospective study of adult outpatients. *Br J Dermatol.* 2015;172; 1122-1124.

[250] Garritsen FM, Roekevisch E, van der Schaft J, Deinum J, Spuls PI, de Bruin-Weller MS. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29; 1905-1912.

[251] van der Schaft J, van Zuilen AD, Deinum J, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Serum creatinine levels during and after long-term treatment with cyclosporine A in patients with severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2015;95; 963-967.

[252] Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, Roekevisch E, Leeflang MMG, Spuls PI. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2018;178; 1288-1296.

[253] Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367; 839-846.

[254] Meggitt SJ, Reynolds NJ. Azathioprine for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26; 369-375.

[255] Taylor AE, Shuster S. Skin cancer after renal transplantation: the causal role of azathioprine. *Acta Derm Venereol.* 1992;72; 115-119.

[256] Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, Reynolds NJ, Wakelin S. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *Br J Dermatol.* 2011;165; 711-734.

[257] Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med.* 2000;160; 610-619.

[258] Noguera-Morel L, Knopfel N, Torrelo A, Hernandez-Martin A. A Retrospective Study of Systemic Treatment of Severe Atopic Dermatitis With Azathioprine: Effectiveness and Tolerance in 11 Pediatric Patients. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110; 227-231.

[259] Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21; 606-619.

[260] Seger EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;80; 411-416.e414.

[261] Dal Bello G, Maurelli M, Schena D, Girolomoni G, Gisondi P. Drug survival of dupilumab compared to cyclosporin in moderate-to-severe atopic dermatitis patients. *Dermatol Ther.* 2020;33; e13979.

[262] Goujon C, Viguier M, Staumont-Salle D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6; 562-569.e563.

[263] Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1996;34; 1016-1021.

[264] Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;353; 1711-1723.

[265] La Rosa M, Musarra I, Ranno C, Maiello N, Negri L, del Giudice MM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of systemic flunisolide in the treatment of children with severe atopic dermatitis. *Current Therapeutic Research.* 1995;56; 720-726.

[266] Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmerman B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med.* 1994;96; 115-123.

[267] Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31; 751-778.

[268] Alqarni AM, Zeidler MP. How does methotrexate work? *Biochem Soc Trans.* 2020;48; 559-567.

[269] Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2007;156; 346-351.

[270] Goujon C, Berard F, Dahel K, Guillot I, Hennino A, Nosbaum A, et al. Methotrexate for the treatment of adult atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2006;16; 155-158.

[271] Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, Baum S, Amichai B, Solomon M, et al. Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24; 43-49.

[272] Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128; 353-359.

[273] El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr.* 2013;172; 351-356.

[274] Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *International journal of dermatology.* 2014;53; 1037-1041.

[275] Taieb Y, Baum S, Ben Amitai D, Barzilai A, Greenberger S. The use of methotrexate for treating childhood atopic dermatitis: a multicenter retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2019;30; 240-244.

[276] Shah N, Alhusayen R, Walsh S, Shear NH. Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Retrospective Study. *Journal of cutaneous medicine and surgery.* 2018;22; 484-487.

[277] Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 1998;25; 36-43.

[278] Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38; 573-588.

[279] Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2013;124; 16-25.

[280] Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus.* 2005;14 Suppl 1; s2-8.

[281] Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and metaanalysis. *J Dermatolog Treat.* 2020;31; 810-814.

[282] Dias-Polak D, Bergman R, Avitan-Hersh E. Mycophenolate mofetil therapy in adult patients with recalcitrant atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2019;30; 49-51.

[283] Beck LA, Thagi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014;371; 130-139.

[284] Beck LA, Thagi D, Deleuran M, Blauvelt A, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *American journal of clinical dermatology.* 2020;21; 567-577.

[285] Wollenberg A, Beck LA, Blauvelt A, Simpson EL, Chen Z, Chen Q, et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *Br J Dermatol.* 2020;182; 1120-1135.

[286] Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol.* 2019;181; 459-473.

[287] Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, van Luijk C, Seegraber M, de Bruin-Weller M. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6; 1778-1780.e1771.

[288] Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389; 2287-2303.

[289] Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF, Paller AS, Armstrong AW, Drew J, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156; 411-420.

[290] Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taieb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2018;78; 863-871.e811.

[291] Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;376; 826-835.

[292] Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med.* 2020;383; 141-150.

[293] Silverberg JI, Pinter A, Pulka G, Poulin Y, Bouaziz JD, Wollenberg A, et al. Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145; 173-182.

[294] Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour J-P, Jaumont X, Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organization Journal.* 2021;14; 100519.

[295] Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12; 406-411.

[296] Bieber T, de la Salle H, Wollenberg A, Hakimi J, Chizzonite R, Ring J, et al. Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI). *J Exp Med.* 1992;175; 1285-1290.

[297] Chan S, Cornelius V, Cro S, Harper JI, Lack G. Treatment Effect of Omalizumab on Severe Pediatric Atopic Dermatitis: The ADAPT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2019;174; 29-37.

[298] Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120; 1223-1225.

[299] Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138; 1719-1722.e1711.

[300] Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy.* 2009;39; 788-797.

[301] Cruz AA, Lima F, Sarinho E, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. *Clin Exp Allergy.* 2007;37; 197-207.

[302] Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021;184; 437-449.

[303] Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double- blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol.* 2021;184; 450-463.

[304] Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol.* 2019;10; 2847.

[305] Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136; 667-677 e667.

[306] Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell.* 2017;171; 217-228 e213.

[307] Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Combination With Topical Therapy in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157; 1165-1173.

[308] Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384; 1101-1112.

[309] Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2021.

[310] Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop KL, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, et al. Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. *American journal of clinical dermatology.* 2021;22; 693-707.

[311] Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156; 1333-1343.

[312] Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier AM, et al. Long- term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2021;157; 691-699.

[313] A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis (BREEZE- AD-PEDS). *2019. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952559 (last accessed 02.11.2021)*

[314] Bieber T, Thyssen JP, Reich K, Simpson EL, Katoh N, Torrelo A, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020.

[315] Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69; 506-517.

[316] Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL, Hong HC, Papp KA, Reich K, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145; 877-884.

[317] Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396; 255-266.

[318] Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021;397; 2151-2168.

[319] Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397; 2169-2181.

[320] Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2021.

[321] Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis.* 2019;78; 1454-1462.

[322] Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol.* 2008;158; 808-817.

[323] Grahovac M, Molin S, Prinz JC, Ruzicka T, Wollenberg A. Treatment of atopic eczema with oral alitretinoin. *Br J Dermatol.* 2010;162; 217-218.

[324] Luchsinger I, Vogler T, Schwieger-Briel A, Knopfel N, Walchli R, Weibel L, et al. Safe and effective use of alitretinoin in children with recalcitrant hand eczema and other dermatoses - a retrospective analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34; 1037-1042.

[325] Murata Y, Song M, Kikuchi H, Hisamichi K, Xu XL, Greenspan A, et al. Phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study of a H4 R-antagonist (JNJ-39758979) in Japanese adults with moderate atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2015;42; 129-139.

[326] Werfel T, Layton G, Yeadon M, Whitlock L, Osterloh I, Jimenez P, et al. Efficacy and safety of the histamine H(4) receptor antagonist ZPL-3893787 in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143; 1830-1837.e1834.

[327] 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136; 96-103.e109.

[328] Garritsen FM, ter Haar NM, Spuls PI. House dust mite reduction in the management of atopic dermatitis. A critically appraised topic. *Br J Dermatol.* 2013;168; 688-691.

[329] Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, Rushton L, Williams HC, Hewson DM, et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1; Cd008426.

[330] Fieten KB, Weststrate AC, van Zuuren EJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Alpine climate treatment of atopic dermatitis: a systematic review. *Allergy.* 2015;70; 12-25.

[331] 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; 1736-1744.

[332] 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132; 616-622.e617.

[333] Kim A, Silverberg JI. A systematic review of vigorous physical activity in eczema. *Br J Dermatol.* 2016;174; 660-662.

[334] Murota H, Yamaga K, Ono E, Katayama I. Sweat in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergol Int.* 2018;67; 455-459.

[335] Murota H, Yamaga K, Ono E, Murayama N, Yokozeki H, Katayama I. Why does sweat lead to the development of itch in atopic dermatitis? *Exp Dermatol.* 2019;28; 1416-1421.

[336] Jaros J, Wilson C, Shi VY. Fabric Selection in Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review. *American journal of clinical dermatology.* 2020.

[337] Lopes C, Silva D, Delgado L, Correia O, Moreira A. Functional textiles for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24; 603-613.

[338] Bao Q, Chen L, Lu Z, Ma Y, Guo L, Zhang S, et al. Association between eczema and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of 188,495 participants. *J Affect Disord.* 2018;238; 458-464.

[339] Ronnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2018;79; 448-456 e430.

[340] Chan CWH, Law BMH, Liu YH, Ambrocio ARB, Au N, Jiang M, et al. The Association between Maternal Stress and Childhood Eczema: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15.

[341] Flanigan C, Sheikh A, DunnGalvin A, Brew BK, Almqvist C, Nwaru BI. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2018;48; 403-414.

[342] Mochizuki H, Lavery MJ, Nattkemper LA, Albornoz C, Valdes Rodriguez R, Stull C, et al. Impact of acute stress on itch sensation and scratching behaviour in patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Br J Dermatol.* 2019;180; 821-827.

[343] Oh SH, Bae BG, Park CO, Noh JY, Park IH, Wu WH, et al. Association of stress with symptoms of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2010;90; 582-588.

[344] Ngoc LTN, Park D, Lee Y, Lee YC. Systematic Review and Meta-Analysis of Human Skin Diseases Due to Particulate Matter. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14.

[345] Kramer U, Behrendt H. [Air pollution and atopic eczema : Systematic review of findings from environmental epidemiological studies]. *Hautarzt.* 2019;70; 169-184.

[346] Yazd NKK, Dunnick, C. Environmental Risk Factors for Development of Atopic Dermatitis: a Systematic Review. *Curr Derm Rep* 2017;6:169-177.

[347] Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2016;75; 1119-1125 e1111.

[348] Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137; 1071-1078.

[349] Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics.* 1998;101; E8.

[350] Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104; S114-122.

[351] Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, et al. Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2004;34; 817-824.

[352] Reekers R, Busche M, Wittmann M, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related foods trigger atopic dermatitis in patients with specific cutaneous T-cell responses to birch pollen antigens. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104; 466-472.

[353] Wassmann-Otto A, Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. Birch pollen-related foods can cause late eczematous reactions in patients with atopic dermatitis. *Allergy.* 2018;73; 2046-2054.

[354] Breuer K, Wulf A, Constien A, Tetau D, Kapp A, Werfel T. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy.* 2004;59; 988-994.

[355] Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clinics in dermatology.* 2003;21; 183-192.

[356] 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; 723-728.

[357] 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; 1008-1025.

[358] 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; 281-285.

[359] Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rance F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy.* 2006;61; 1377-1384.

[360] 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.

[361] 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. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107; 548-553.

[362] Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25; 544-551.

[363] 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; 690-697.

[364] Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess.* 2000;4; 1-191.

[365] Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for improving established atopic eczema in adults and children: systematic review. *Allergy.* 2009;64; 258-264.

[366] 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". *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2004;50; 391-404.

[367] Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 2000;30; 1604-1610.

[368] Fölster-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; 1256-1261.

[369] Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111; 389-395.

[370] Grüber C. Probiotics and prebiotics in allergy prevention and treatment: future prospects. *Expert review of clinical immunology.* 2012;8; 17-19.

[371] Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang ML, Roberts A, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11; Cd006135.

[372] Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR, Mantaring JBV, 3rd, Chan Shih Yen E, Recto MST, Sison OT, et al. Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020.

[373] Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; Cd005205.

[374] Aldaghi M, Tehrani H, Karrabi M, Abadi FS, Sahebkar M. The effect of multistrain synbiotic and vitamin D3 supplements on the severity of atopic dermatitis among infants under 1 year of age: a double-blind, randomized clinical trial study. *J Dermatolog Treat.* 2020; 1-6.

[375] Udompataikul M, Srisatwaja W. Comparative trial of moisturizer containing licochalcone A vs. hydrocortisone lotion in the treatment of childhood atopic dermatitis: a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25; 660-665.

[376] Fortes C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Di Lallo D. Pre-natal folic acid and iron supplementation and atopic dermatitis in the first 6 years of life. *Arch Dermatol Res.* 2019;311; 361-367.

[377] Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen- specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int.* 2020;69; 549-560.

[378] Noon L. PROPHYLACTIC INOCULATION AGAINST HAY FEVER. *The Lancet.* 1911;177; 1572-1573.

[379] Cox LS, Hankin C, Lockey R. Allergy immunotherapy adherence and delivery route: location does not matter. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2; 156-160.

[380] Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al. ETFAD/ EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34; 2717-2744.

[381] Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Homey B, Werfel T, et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130; 925-931.e924.

[382] Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7; 542-546.

[383] Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132; 110-117.

[384] Gendelman SR, Lang DM. Specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111; 555-561.

[385] Hajdu K, Kapitány A, Dajnoki Z, Soltész L, Baráth S, Hendrik Z, et al. Improvement of clinical and immunological parameters after allergen-specific immunotherapy in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35; 1357-1361.

[386] Tam H, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, Garcia Nunez I, Williams HC, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2; Cd008774.

[387] Ridolo E, Martignago I, Riario-Sforza GG, Incorvaia C. Allergen immunotherapy in atopic dermatitis. *Expert review of clinical immunology.* 2018;14; 61-68.

[388] Tan EK, Millington GW, Levell NJ. Acupuncture in dermatology: an historical perspective. *International journal of dermatology.* 2009;48; 648-652.

[389] Langevin HM, Churchill DL, Cipolla MJ. Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture. *Faseb j.* 2001;15; 2275-2282.

[390] Pfab F, Athanasiadis GI, Huss-Marp J, Fuqin J, Heuser B, Cifuentes L, et al. Effect of acupuncture on allergen-induced basophil activation in patients with atopic eczema:a pilot trial. *J Altern Complement Med.* 2011;17; 309-314.

[391] Pfab F, Huss-Marp J, Gatti A, Fuqin J, Athanasiadis GI, Irnich D, et al. Influence of acupuncture on type I hypersensitivity itch and the wheal and flare response in adults with atopic eczema - a blinded, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Allergy.* 2010;65; 903-910.

[392] Jiao R, Yang Z, Wang Y, Zhou J, Zeng Y, Liu Z. The effectiveness and safety of acupuncture for patients with atopic eczema: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med.* 2020;38; 3-14.

[393] Beretta S, Fabiano V, Petruzzi M, Budelli A, Zuccotti GV. Fermented rice flour in pediatric atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2015;26; 104-106.

[394] Sgouros D, Katoulis A, Rigopoulos D. Novel topical agent containing superoxide dismutase 100 000 IU and 4% of plant extracts as a mono-therapy for atopic dermatitis. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17; 1069-1072.

[395] Abbasi S, Kamalinejad M, Babaie D, Shams S, Sadr Z, Gheysari M, et al. A new topical treatment of atopic dermatitis in pediatric patients based on Ficus carica L. (Fig): A randomized, placebo- controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2017;35; 85-91.

[396] Hon KL, Tsang YC, Pong NH, Lee VW, Luk NM, Chow CM, et al. Patient acceptability, efficacy, and skin biophysiology of a cream and cleanser containing lipid complex with shea butter extract versus a ceramide product for eczema. *Hong Kong Med J.* 2015;21; 417-425.

[397] Ernst E. Adverse effects of herbal drugs in dermatology. *Br J Dermatol.* 2000;143; 923-929.

[398] Cho SM, Kim ME, Kim JY, Park JC, Nahm DH. Clinical efficacy of autologous plasma therapy for atopic dermatitis. *Dermatology.* 2014;228; 71-77.

[399] Cho SM, Kim ME, Kwon B, Nahm DH. Immunomodulatory effects induced by intramuscular administration of autologous total immunoglobulin G in patients with atopic dermatitis. *Int Immunopharmacol.* 2017;52; 1-6.

[400] Nahm DH, Ahn A, Kim ME, Cho SM, Park MJ. Autologous Immunoglobulin Therapy in Patients With Severe Recalcitrant Atopic Dermatitis: Long-Term Changes of Clinical Severity and Laboratory Parameters. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8; 375-382.

[401] Gu S, Yang AW, Li CG, Lu C, Xue CC. Topical application of Chinese herbal medicine for atopic eczema: a systematic review with a meta-analysis. *Dermatology.* 2014;228; 294-302.

[402] Gu S, Yang AW, Xue CC, Li CG, Pang C, Zhang W, et al. Chinese herbal medicine for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; Cd008642.

[403] Eberlei n B, Huss-Marp J, Pfab F, Fischer R, Franz R, Schlich M, et al. Influence of alpine mountain climate of Bavaria on patients with atopic diseases: studies at the Environmental Research Station Schneefernerhaus (UFS - Zugspitze) - a pilot study. *Clin Transl Allergy.* 2014;4; 17.

[404] Senra MS, Wollenberg A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2014;170 Suppl 1; 38-43.

[405] Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2018;79; 448-456.e430.

[406] Eicher L, Knop M, Aszodi N, Senner S, French LE, Wollenberg A. A systematic review of factors influencing treatment adherence in chronic inflammatory skin disease - strategies for optimizing treatment outcome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33; 2253-2263.

[407] Stalder JF, Bernier C, Ball A, De Raeve L, Gieler U, Deleuran M, et al. Therapeutic patient education in atopic dermatitis: worldwide experiences. *Pediatr Dermatol.* 2013;30; 329-334.

[408] de Bes J, Legierse CM, Prinsen CA, de Korte J. Patient education in chronic skin diseases: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2011;91; 12-17.

[409] Ersser SJ, Cowdell F, Latter S, Gardiner E, Flohr C, Thompson AR, et al. Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014; Cd004054.

[410] Zhao M, Liang Y, Shen C, Wang Y, Ma L, Ma X. Patient Education Programs in Pediatric Atopic Dermatitis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10; 449-464.

[411] Ridd MJ, King AJL, Le Roux E, Waldecker A, Huntley AL. Systematic review of self-management interventions for people with eczema. *Br J Dermatol.* 2017;177; 719-734.

[412] Heratizadeh A, Werfel T, Wollenberg A, Abraham S, Plank-Habibi S, Schnopp C, et al. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: Multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140; 845-853.e843.

[413] Gradwell C, Thomas KS, English JS, Williams HC. A randomized controlled trial of nurse follow- up clinics: do they help patients and do they free up consultants' time? *Br J Dermatol.* 2002;147; 513-517.

[414] Chida Y, Steptoe A, Hirakawa N, Sudo N, Kubo C. The Effects of Psychological Intervention on Atopic Dermatitis. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2007;144; 1-9.

[415] Hamann CR, Egeberg A, Wollenberg A, Gislason G, Skov L, Thyssen JP. Pregnancy complications, treatment characteristics and birth outcomes in women with atopic dermatitis in Denmark. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33; 577-587.

[416] Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; Cd007346.

[417] Agency EM. Neoral Soft Gelatin Capsules - Summary of ProductCharacteristics (SmPC) - (emc). In).

[418] Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2005;352; 2314-2324.

[419] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32; 850-878.

[420] Rudikoff D, Cohen SR, Scheinfeld N. Clinical aspects and differential diagnosis of atopic dermatitis. In: Atopic dermatitis and eczematous disorders. CRC Press. 2014.

[421] Marrs T, Perkin MR, Logan K, Craven J, Radulovic S, McLean WHI, et al. Bathing frequency is associated with skin barrier dysfunction and atopic dermatitis at three months of age. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8; 2820-2822.

[422] Nørreslet LB, Ebbehøj NE, Ellekilde Bonde JP, Thomsen SF, Agner T. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32; 23-38.

[423] Bregnhoj A, Sosted H, Menne T, Johansen JD. Healthy worker effect in hairdressing apprentices. *Contact Dermatitis.* 2011;64; 80-84.

[424] Wei J, Gerlich J, Vogelberg C, von Mutius E, Windstetter D, Genuneit J, et al. Do young adults with atopic dermatitis avoid harmful workplace exposure at their first job? A prospective cohort study. *International archives of occupational and environmental health.* 2016;89; 397-406.

[425] Nyren M, Lindberg M, Stenberg B, Svensson M, Svensson A, Meding B. Influence of childhood atopic dermatitis on future worklife. *Scandinavian journal of work, environment & health.* 2005;31; 474-478.

[426] Holm EA, Esmann S, Jemec GB. The handicap caused by atopic dermatitis--sick leave and job avoidance. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20; 255-259.

[427] Bandier J, Ross-Hansen K, Carlsen BC, Menne T, Linneberg A, Stender S, et al. Carriers of filaggrin gene (FLG) mutations avoid professional exposure to irritants in adulthood. *Contact Dermatitis.* 2013;69; 355-362.

[428] Lammintausta K, Kalimo K. Does a patient's occupation influence the course of atopic dermatitis? *Acta Derm Venereol.* 1993;73; 119-122.

[429] Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin.* 2016;32; 1645-1651.

[430] Fowler JF, Duh MS, Rovba L, Buteau S, Pinheiro L, Lobo F, et al. The direct and indirect cost burden of atopic dermatitis: an employer-payer perspective. *Manag Care Interface.* 2007;20; 26-32.

[431] Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taieb A, Allen R, Hernanz-Hermosa JM, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118; 226-232.

[432] Fivenson D, Arnold RJ, Kaniecki DJ, Cohen JL, Frech F, Finlay AY. The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm.* 2002;8; 333-342.

[433] van Os-Medendorp H, Appelman-Noordermeer S, Bruijnzeel-Koomen C, de Bruin-Weller M. Sick Leave and Factors Influencing Sick Leave in Adult Patients with Atopic Dermatitis: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2015;4; 535-547.

[434] Yano C, Saeki H, Ishiji T, Ishiuji Y, Sato J, Tofuku Y, et al. Impact of disease severity on work productivity and activity impairment in Japanese patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2013;40; 736-739.

[435] Ibler KS, Jemec GB. Permanent disability pension due to skin diseases in Denmark 2003-2008. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2011;19; 161-164.

[436] Landeck L, Visser M, Skudlik C, Brans R, Kezic S, John SM. Clinical course of occupational irritant contact dermatitis of the hands in relation to filaggrin genotype status and atopy. *Br J Dermatol.* 2012;167; 1302-1309.

[437] Malkonen T, Alanko K, Jolanki R, Luukkonen R, Aalto-Korte K, Lauerma A, et al. Long-term follow-up study of occupational hand eczema. *Br J Dermatol.* 2010;163; 999-1006.

[438] Agner T, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P, et al. Contact sensitisation in hand eczema patients-relation to subdiagnosis, severity and quality of life: a multi-centre study. *Contact Dermatitis.* 2009;61; 291-296.

[439] Lerbaek A, Kyvik KO, Ravn H, Menne T, Agner T. Clinical characteristics and consequences of hand eczema - an 8-year follow-up study of a population-based twin cohort. *Contact Dermatitis.* 2008;58; 210-216.

[440] Meding B, Lantto R, Lindahl G, Wrangsjo K, Bengtsson B. Occupational skin disease in Sweden-- a 12-year follow-up. *Contact Dermatitis.* 2005;53; 308-313.

[441] Cvetkovski RS, Rothman KJ, Olsen J, Mathiesen B, Iversen L, Johansen JD, et al. Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema. *Br J Dermatol.* 2005;152; 93-98.

[442] Dickel H, Bruckner TM, Schmidt A, Diepgen TL. Impact of atopic skin diathesis on occupational skin disease incidence in a working population. *J Invest Dermatol.* 2003;121; 37-40.

[443] Holm JO, Veierod MB. An epidemiological study of hand eczema. III. Characterization of hairdressers with and without hand eczema, regarding demographic factors and medical histories. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1994;187; 15-17.

[444] Lysdal SH, Sosted H, Andersen KE, Johansen JD. Hand eczema in hairdressers: a Danish register- based study of the prevalence of hand eczema and its career consequences. *Contact Dermatitis.* 2011;65; 151-158.

[445] Cvetkovski RS, Zachariae R, Jensen H, Olsen J, Johansen JD, Agner T. Prognosis of occupational hand eczema: a follow-up study. *Arch Dermatol.* 2006;142; 305-311.

[446] Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2017;77; 274- 279.e273.

[447] Eckert L, Gupta S, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Burden of illness in adults with atopic dermatitis: Analysis of National Health and Wellness Survey data from France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019;81; 187-195.

[448] Ariëns LFM, van Nimwegen KJM, Shams M, de Bruin DT, van der Schaft J, van Os-Medendorp H, et al. Economic Burden of Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Indicated for Systemic Treatment. *Acta Derm Venereol.* 2019;99; 762-768.

[449] Kwak Y, Kim Y. Associations between prevalence of adult atopic dermatitis and occupational characteristics. *International journal of nursing practice.* 2017;23.

[450] Theodosiou G, Montgomery S, Metsini A, Dalgard FJ, Svensson A, Kobyletzki LB. Burden of Atopic Dermatitis in Swedish Adults: A Population-based Study. *Acta Derm Venereol.* 2019;99; 964-970.

[451] Arima K, Gupta S, Gadkari A, Hiragun T, Kono T, Katayama I, et al. Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Dermatol.* 2018;45; 390-396.

[452] Ruff SMD, Engebretsen KA, Zachariae C, Johansen JD, Silverberg JI, Egeberg A, et al. The association between atopic dermatitis and hand eczema: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology.* 2018;178; 879-888.

[453] Frimat P, Boughattas W, Even D. Atopic dermatitis: professional orientation. *Eur J Dermatol.* 2015;25; 3-6.

[454] Apfelbacher CJ, Radulescu M, Diepgen TL, Funke U. Occurrence and prognosis of hand eczema in the car industry: results from the PACO follow-up study (PACO II). *Contact Dermatitis.* 2008;58; 322-329.

[455] Radon K, Nowak D, Vogelberg C, Rueff F. Career Advice for Young Allergy Patients. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113; 519-524.

A kiadvány kiadását menedzselte a HH Global.

sanofi

A kiadvány megjelenését a SANOFI-AVENTIS Zrt. tette lehetővé.

1138 Budapest, Váci út 133. Telefonszám:+36-1-505-0050
Gyógyszerinformációs szolgálat: +36-1-505 0055
Web: www.sanofi.hu

MAT-HU-2201216 Lezárás dátuma: 2022.08.29.