

Anna Lis-Święty¹, Dorota Milewska-Wróbel²

Atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu u dzieci: dylematy terapeutyczne

Severe atopic dermatitis in children: therapeutic dilemmas

¹ Katedra i Klinika Dermatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska² Poradnia Dermatologii Dziecięcej, I-D Med s.c., Bielsko-Biała, Polska

Adres do korespondencji: Anna Lis-Święty, Katedra i Klinika Dermatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Francuska 20/24, 40-027 Katowice, e-mail: alis-swiety@sum.edu.pl

Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry jest najczęstszym schorzeniem skóry rozpoznawanym we wczesnym dzieciństwie. U części dzieci objawy nie łagodnieją w miarę dorastania, lecz rozwija się atopowe zapalenie skóry o ciężkim przebiegu z uogólnionymi zmianami skórными, uporczywym świądem; choroba przyczynia się do cierpienia fizycznego i psychicznego, znacząco pogarszając jakość życia. Sygnałem do intensyfikacji terapii powinna być oporność na leczenie zewnętrzne i wielolekowość. Jednak w wielu przypadkach przyczyną ciężkiego i opornego na terapię atopowego zapalenia skóry jest niedostosowanie się do zaleceń terapeutycznych (*non-adherence*), w tym nieprawidłowa pielęgnacja skóry. Uporczywość zmian wypryskowych może być także skutkiem narażenia na środowiskowe czynniki drażniące, wtórnej infekcji, reakcji nadwrażliwości na leki zewnętrzne czy inne alergeny. W ciężkim atopowym zapaleniu skóry u dzieci zaleca się stosowanie mokrych opatrunków z kortykosteroidami miejscowymi, fototerapii światłem wąskopasmowym UVB, ogólnoustrojowych leków immunosupresyjnych, takich jak cyklosporyna A, metotretksat, mykofenolan mofetylu i azatiopryna. Brak jest wytycznych opartych na dowodach naukowych dotyczących leczenia tymi lekami. Należy unikać kortykosteroidów ogólnych, ale można zastosować krótkotrwałą terapię w celu szybkiego opanowania dużych zaostrzeń przed wdrożeniem innych form leczenia. Pacjenci wymagają podejścia holistycznego, obejmującego edukację i stosowanie nowoczesnych technik biopsychospołecznych. W populacji pediatrycznej obecnie prowadzone są badania kliniczne oceniające bezpieczeństwo i tolerancję dupilumabu, leku biologicznego zaaprobowanego w 2017 roku przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, *adherence*, terapia, leki immunosupresyjne

Abstract

Atopic dermatitis is the most common skin disorder diagnosed in early childhood. Some children do not experience a relief of symptoms as they get older, and severe atopic dermatitis may develop, with manifestations including widespread skin lesions and unremitting itching. The disease is both physically and emotionally disabling, and significantly compromises the patient's quality of life. Indications to intensify therapy include resistance to topical treatment and multidrug resistance. However, in many cases non-adherence to the treatment regimen, including inadequate skin care techniques, contribute to the development of severe or refractory atopic dermatitis. Persistent eczematous lesions may be a result of exacerbating environmental factors, secondary infection, and hypersensitivity reactions to topical treatments or other allergens. Wet-wrap treatment with topical corticosteroids, narrow-band UVB phototherapy and systemic immunosuppressive drugs, such as cyclosporine A, methotrexate, mycophenolate mofetil and azathioprine, are recommended for the treatment of severe atopic dermatitis in children. However, there are no evidence-based guidelines for using these agents. Systemic corticosteroids should be avoided, but they can be used for a short period of time for the immediate relief of acute flares before introducing other therapies. Patients need a holistic approach including education and modern biopsychosocial techniques. Paediatric studies are currently under way to test the safety and tolerability of dupilumab which was approved by the US Food and Drug Administration in 2017 for the treatment of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, adherence, therapy, immunosuppressive drugs

WPROWADZENIE

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest najczęstszą dermatozą małych dzieci, której częstość występowania w pierwszej dekadzie życia szacuje się na 10–20%. Choroba zwykle rozpoczyna się u niemowląt w postaci silnie swędzących ognisk rumieniowo-złuszczeniowych, zlokalizowanych na twarzy, ramionach, podudziach, głowie owłosionej i w okolicy pieluszkowej. Zmiany łatwo ulegają zaostrzeniu pod wpływem warunków zewnętrznych (zmiana wilgotności powietrza, pogody), niektórych środków pielęgnacyjnych czy stresu. Są wynikiem zaburzeń immunologicznych i defektu bariery naskórkowej⁽¹⁾. AZS jest schorzeniem przewlekłym o wieloletnim przebiegu. Chociaż u około połowy dzieci objawy łagodnieją w miarę dorastania, u części chorych uporczywe zmiany skórne bez tendencji do poprawy utrzymują się i mogą zwiastować ciężkie AZS (ryc. 1, 2), jak również wyższe ryzyko występowania alergii pokarmowej, astmy i alergicznego nieżytu nosa⁽²⁾. AZS może stanowić poważny problem w wieku młodzieńczym i u dorosłych (choruje 2–8% dorosłych). Szacuje się, że schorzenie o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyka do 25% wszystkich chorych, około 2/3 dorosłych i 1/3 dzieci, których odsetek wzrasta wraz z wiekiem⁽³⁾. Definicja ciężkości AZS nie została jednak dotychczas ogólnie przyjęta. W badaniach klinicznych stosowane są różne wskaźniki uwzględniające nasilenie zmian skórnych, ich lokalizację, rozległość (*body surface area*, BSA), towarzyszące objawy i wpływ choroby na jakość

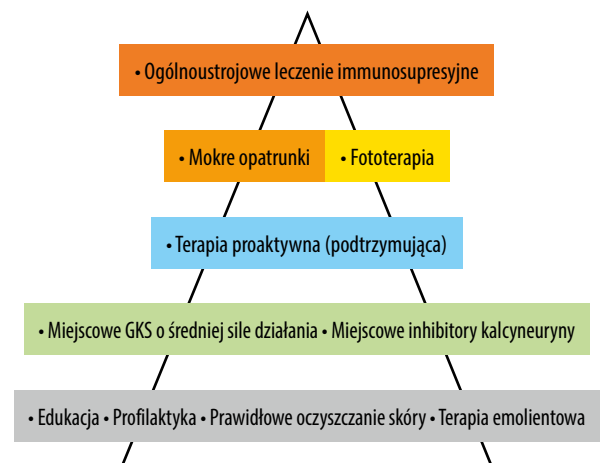


Ryc. 1, 2. Nasilony stan zapalny skóry w przebiegu AZS; widoczne lichenifikacja i przeczosy

- Scoring Atopic Dermatitis Index (SCORAD)
- Eczema Area and Severity Index (EASI)
- Investigators' Global Assessment (IGA)
- Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)
- Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD)
- Three Item Severity (TIS)
- Simple Scoring System (SSS)
- Basic Clinical Scoring System (BCSS)
- Patient-Oriented Scoring of Atopic Dermatitis (PO-SCORAD)
- Self-Administered Eczema Area and Severity Index (SA-EASI)
- Wskaźnik dla atopowego zapalenia skóry (W-AZS)
- Atopic Dermatitis Antecubital Severity (ADAS)
- Objective Severity Assessment of Atopic Dermatitis (OSAAD)
- Visual Analogue Scale (VAS)

Tab. 1. Metody oceny nasilenia AZS⁽⁴⁾

życia (*quality of life*, QoL) (tab. 1)⁽⁴⁾. W codziennej praktyce klinicznej ciężkość AZS rzadko ocenia się przy pomocy walidowanych narzędzi, co sprawia, że monitorowanie wyników leczenia i progresji choroby jest trudne. Cele postępowania obejmują kontrolę zaostrzeń AZS i długoterminowe utrzymanie poprawy z możliwie najskuteczniejszym ograniczeniem liczby nawrotów. Podstawowe postępowanie polega na edukacji, profilaktyce, prawidłowym oczyszczaniu skóry i terapii emolientowej. Miejscowe glikokortykosteroidy (GKS) o średniej sile działania i inhibitory kalcynuryny zaleca się w okresie zaostrzeń oraz w formie terapii proaktywnej (podtrzymującej) w przypadkach AZS cechujących się nawracającymi zmianami zapalnymi. W ciężkim AZS u dzieci rekomendacje towarzystw naukowych sugerują stosowanie mokrych opatrunków, fototerapii, ogólnoustrojowego leczenia immunosupresyjnego (ryc. 3)^(5–8). Sygnałami do intensyfikacji terapii powinny być oporność na leczenie zewnętrzne i wielolekowość. Wytyczne zwykle nie określają precyzyjnie czasu wymaganego do oceny skuteczności terapii miejscowej. Zasadność zmiany leczenia należy rozważyć przy braku poprawy po standardowym postępowaniu, np. po 14-dniowym stosowaniu miejscowych GKS średniej mocy. Trzeba również pamiętać o innych czynnikach, które mogą się przyczyniać do utrzymywania się zmian zapalnych i świądu skóry.



Ryc. 3. Algorytm postępowania w AZS u dzieci

PRZYCZYNY NIEPOWODZEŃ TERAPEUTYCZNYCH

Powszechnym zjawiskiem i główną przyczyną słabych wyników leczenia AZS jest niedostosowanie się do zaleceń terapeutycznych (*non-adherence*). Według doniesień literaturowych *adherence* podczas 5-dniowej terapii wynosiło 40%, a w czasie 8-tygodniowej – 32%⁽⁹⁾. Problem *non-adherence* potwierdzają także wyniki badania, w którym u 20% chorych na AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nieodpowiadających na leczenie zewnętrznymi GKS, uzyskano poprawę po takiej terapii w warunkach hospitalizacji⁽¹⁰⁾. Wytyczne towarzystw naukowych zwracają uwagę na konieczność edukacji pacjentów i ich opiekunów⁽⁵⁻⁸⁾. Pozytywny wpływ programów edukacyjnych na długoterminowe zmniejszenie ciężkości AZS i poprawę QoL u dzieci został potwierdzony licznymi badaniami⁽¹¹⁾. Specjalnie przeznaczone do opieki nad chorymi na AZS i ich rodzinami są tzw. szkoły atopii, funkcjonujące niestety tylko w szpitalach w większych ośrodkach, prowadzone przez pielęgniarki, lekarzy i psychologów. Niezależnie od nasilenia choroby u każdego pacjenta bardzo ważną rolę odgrywają niefarmakologiczne metody postępowania: prawidłowo wykonywane kąpiele, stosowanie emolientów i unikanie czynników drażniących oraz alergenów. Do zadań lekarza należy ocena nasilenia świądu, zaburzeń snu, dziennej aktywności, roli stresu i wpływu AZS na QoL. Obniżenie QoL u dzieci i opiekunów koreluje z nasileniem objawów choroby⁽¹²⁾. W ciężkim AZS koniecznym elementem postępowania obok leczenia farmakologicznego może być psychoterapia. Należy podkreślić, że działania psychologiczne i zmniejszające stres korzystnie wpływają na proces terapii i zwiększają *adherence* (tab. 2)^(13,14). Poprawę *adherence* wykazano we wstępnych badaniach z użyciem aplikacji na telefon, która pozwalała na przysyłanie przypominających i edukacyjnych wiadomości tekstowych (*text messages*, TMs)⁽¹⁵⁾. Istotne znaczenie mogą mieć również rutynowa codzienna samoocena i monitorowanie efektów terapii przez pacjenta. Narzędziem stosowanym w tym celu w badaniach klinicznych jest wskaźnik POEM (Patient-Oriented Eczema Measure), zalecany przez międzynarodową grupę roboczą HOME (Harmonising Outcome Measures for Eczema)⁽¹⁶⁾.

Przed podjęciem decyzji o zmianie terapii konieczne jest również wykluczenie potencjalnie współistniejących stanów chorobowych (infekcji, alergii pokarmowej) i utwierdzenie się w przekonaniu, że przyczyną ciężkiego przebiegu choroby jest rzeczywiście AZS. Dzieci chorujące na ciężkie AZS cechują się wyższym ryzykiem zakażeń skóry,

- Terapia poznawczo-behawioralna (*cognitive-behavioural therapy*, CBT)
- Terapia akceptacji i zaangażowania (*acceptance and commitment therapy*, ACT)
- Programy edukacji rodzicielskiej
- Biofeedback
- Techniki relaksacyjne, m.in. hipnoza, techniki oddychania pomagające przezwyciężyć stres
- Terapia grupowa dla dzieci

Tab. 2. Wybrane techniki biopsychospołeczne stosowane w AZS⁽¹³⁾

m.in. częściej stwierdza się u nich zakażenia gronkowcowe i nawracające infekcje wirusem *herpes simplex virus* (HSV). Rozległe zmiany skórne określane jako *eczema herpeticum* mogą zostać przeoczone i nieprawidłowo leczone.

WSKAZANIA DO INTENSYFIKACJI LECZENIA

Zintensyfikowanie terapii dotyczy tylko pacjentów, u których objawy AZS są słabo lub nieadekwatnie kontrolowane pomimo przestrzegania właściwych zasad pielęgnacji skóry, leczenia antyseptycznego, unikania alergenów i czynników drażniących. Obejmuje chorych, u których utrzymują się silnie swędzące zmiany skórne pomimo stosowania przez co najmniej 3 tygodnie zewnętrznych preparatów kortykosteroidowych, inhibitorów kalcyneuryny lub crisaborolu (inhibitor fosfodiesterazy 4, na razie niedostępny w Polsce). Potrzebę wdrożenia wyższej linii terapeutycznej sugerują także częste infekcje skóry, powikłania oczne, zaburzenia snu, aktywności dziennej, problemy behawioralne oraz obniżenie QoL. Najczęstszym i najtrudniejszym do opanowania problemem jest zwykle świąd, który przyczynia się do zaburzeń snu, depresji, lęku, wywołuje złość, bezsilność, zmniejszoną samoocenę i trudności w koncentracji. Zwykle zalecane są hydroksyzyna i leki przeciwhistaminowe II generacji, jednak dane dotyczące skuteczności działania przeciwswiądowego tych środków w AZS są ograniczone. Nie ma także wystarczających dowodów, aby powszechnie stosować leki przeciwdepresyjne. Zdaniem Pavlis i Yosipovitcha⁽¹⁷⁾ w przypadkach uporczywego nocnego świądu bez nasilonych zmian wypryskowych jako lek pierwszego rzutu można wdrożyć mirtazapinę w dawce 7,5–15 mg na noc (dawka niższa niż zalecana w depresji). Mirtazapina – antagonist receptorów noradrenergicznych, serotonergicznymi, histaminergicznymi H₁ – jest lekiem zarejestrowanym w leczeniu depresji u dorosłych pacjentów. Autorzy rekomendują jej stosowanie w celu łagodzenia świądu w przebiegu AZS u dzieci powyżej 10. roku życia. Wśród najczęstszych objawów ubocznych obserwowanych podczas terapii wymieniają zwiększony apetyt i przyrost masy ciała. W razie braku efektu zalecają ponadto dołączenie leków GABA-ergicznych (gabapentyny lub pregabaliny)⁽¹⁷⁾.

MOKRE OPATRUNKI

Przy bardziej nasilonych zmianach wypryskowych u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat bardzo skuteczną opcją terapeutyczną są mokre opatrunki (*wet-wrap treatment*, WWT). Doniesienia literaturowe sugerują stosowanie WWT z GKS lub samymi emolientami, które aplikuje się na skórę bezpośrednio po kąpiele⁽¹⁸⁾. W stanach ostrej interwencji zaleca się rozpoczęcie leczenia od wykonywania WWT 3 razy dziennie i zmniejszenie tej częstości przy postępującej poprawie. Mokre opatrunki utrzymują się na ciele mniej więcej przez 2 godziny, ale można je pozostawić na noc. Po usunięciu opatrunków na całe ciało należy zastosować preparat emolientowy. Bariery w upowszechnieniu tej metody mogą

być dyskomfort i brak akceptacji. Dla osiągnięcia sukcesu kluczowe znaczenie ma edukacja osób zajmujących się dzieckiem. W celu uproszczenia procedury, zmniejszenia kosztów i czaso-ochłonności proponuje się stosowanie wilgotnej bielizny zamiast bandaży. Do potencjalnych działań niepożądanych należą: posteroïdowe miejscowe i ogólnoustrojowe efekty uboczne, odczyny alergiczne, maceracja skóry, zapalenie mieszków włosowych, liszajec, opryszczka. Przy braku wystarczającego natłuszczenia po usunięciu WWT suchość skóry może się nasilić.

FOTOTERAPIA

Z uwagi na konieczność przestrzegania zaleceń rozpoczęcie naświetlań UV jest możliwe dopiero u dzieci co najmniej 8–12-letnich. Jako metodę z wyboru rekomenduje się fototerapię światłem wąskopasmowym UVB (*narrow band-UVB*, NB-UVB; 311 nm)^(5–8). Ze względu na zwiększone ryzyko nowotworzenia nie zaleca się stosowania metody PUVA (psoralen + UVA), tym bardziej że nie ma dowodów na jej wyższą skuteczność w AZS⁽¹⁹⁾. Zazwyczaj aby osiągnąć poprawę, należy zastosować wiele naświetlań, co może stanowić istotną niedogodność, zwłaszcza przy niskiej dostępności do ośrodków prowadzących fototerapię.

OGÓLNUSTROJOWE GKS I LECZENIE IMMUNOSUPRESYJNE

Jako kolejną linię terapeutyczną w AZS rekomenduje się systemowe leczenie immunosupresyjne z zastosowaniem cyklosporyny A (CsA), metotreksatu (MTX), azatiopryny (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF) i GKS ogólnych^(5–8). Glikokortykosteroidy są stosowane w leczeniu AZS od lat 50. XX wieku i pozostają jedynymi lekami ogólnoustrojowymi w tym wskazaniu u dzieci zaakceptowanymi przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA). Mogą być pomocne w opanowaniu dużych zaostrzeń AZS, ale powinno się je stosować krótko i rozważyć ich podawanie w przypadkach planowania dalszej terapii niesteroidowej. Dostępne wytyczne leczenia AZS przestrzegają przed przewlekłym i wielokrotnym stosowaniem systemowych GKS ze względu na skutki uboczne i „objaw z odbicia”. Dlatego też, chociaż żaden z leków immunosupresyjnych nie ma zarejestrowanych wskazań do leczenia AZS u dzieci, są one stosowane dość często (*off-label use*). Dostępne piśmiennictwo zawiera jednak głównie opisy pojedynczych lub serii przypadków oraz badania retrospektywne. Niemniej przyjmuje się, że mimo różnic w patofizjologii pomiędzy dorosłymi i dziećmi dostępne terapie charakteryzują się u dzieci podobną skutecznością⁽²⁰⁾. Najczęściej zalecanym lekiem jest CsA (zarejestrowana w terapii ciężkiego AZS u dorosłych)⁽²¹⁾. U dzieci zwykle wystarczająca jest terapia krótkoterminowa. Rekomenduje się początkową dawkę 5 mg/kg/dziennie i prowadzenie leczenia przez okres nie dłuższy niż 6 miesięcy. W razie nawrotów leczenie można powtarzać. Długoterminową terapię przy zastosowaniu niższych dawek CsA również ocenia się jako bezpieczną u dzieci⁽²²⁾. Wśród objawów niepożądanych

dominują zaburzenia żołądkowo-jelitowe i bóle głowy. Ryzyko nefrotoksyczności i wystąpienia nadciśnienia tętniczego u dzieci jest mniejsze niż u dorosłych. Infekcje w trakcie leczenia występują sporadycznie i wymagają czasowego odstawienia CsA. Alternatywnie w ciężkim AZS u dzieci można wdrożyć MTX. Badanie obserwacyjne dotyczące CsA i MTX (3 miesiące stosowania) wykazało podobny profil bezpieczeństwa i skuteczności w przypadku obu leków⁽²³⁾. Konieczne jest porównanie leków w kontrolowanym badaniu randomizowanym – w tym celu zaplanowano TREATment of severe Atopic eczema Trial (TREAT), które obejmie 102 dzieci w wieku 2–16 lat⁽²⁴⁾. U dzieci rekomenduje się dawkę MTX 0,2–0,7 mg/kg/tydzień lub zależnie od wieku: ≤5 lat – 7,5 mg/tydzień, 6–10 lat – 10 mg/tydzień, ≥11 lat – 15 mg/tydzień. Działania uboczne MTX są zależne od dawki, najczęściej obserwuje się nudności, owrzodzenia jamy ustnej, przejściowy wzrost stężenia enzymów wątrobowych. Obiecujące są także doniesienia na temat skuteczności leczenia ciężkiego dziecięcego AZS przy użyciu AZA lub MMF. Efekt terapeutyczny po wdrożeniu tych leków jest jednak opóźniony (nawet po 12 tygodniach i później) w odróżnieniu od CsA i MTX, które charakteryzują się szybkim początkiem działania (2–6 tygodni od włączenia leczenia CsA, nieco później podczas terapii MTX). Porównanie MMF i AZA wykazało mniej skutków ubocznych w przypadku stosowania MMF⁽²⁵⁾. Leczenie AZS u dzieci z zastosowaniem MMF powinno się rozpoczynać od dawki 10–40 mg/kg/dobę, a następnie należy zwiększać dawkę o 500 mg co 2–4 tygodnie. Dawka terapeutyczna wynosi 20–50 mg/kg/dobę lub 600–1200 mg/m²/dobę. Do częstych objawów niepożądanych należą nudności, wymioty i dolegliwości brzuszne. Przed wdrożeniem do leczenia AZA należy oznaczyć u dziecka aktywność metylotransferazy tiopurynowej (*thiopurine methyltransferase*, TPMT) i zależnie od jej stężenia ustalić dawkę AZA: 2,5 mg/kg dziennie przy TPMT 15,1–26,4 U/ml, 1 mg/kg dziennie przy TPMT 6,3–15,1 U/ml. U osób z wrodzonym niedoborem TPMT może dochodzić do zwiększonej mielosupresji i nie podaje się leku, jeżeli aktywność enzymu jest mniejsza od 6,3 U/ml. Najczęściej obserwowanymi efektami ubocznymi stosowania AZA są limfopenia, neutropenia i wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Ze względu na brak wystarczających danych nie ma jednolitych wytycznych w zakresie monitorowania bezpieczeństwa stosowania leków immunosupresyjnych u dzieci. Ponieważ terapia wiąże się z potencjalnym ryzykiem objawów niepożądanych, zalecanie leków *off-label* u pacjentów pediatrycznych wymaga szczególnej ostrożności i wykonywania odpowiednio często badań laboratoryjnych. Po osiągnięciu odpowiedzi klinicznej dawkę leku należy zredukować do najmniejszej efektywnej lub – jeżeli to możliwe – lek odstawić⁽²⁶⁾. Odstawienie leków immunosupresyjnych zaleca się na co najmniej 2 tygodnie przed planowanym szczepieniem, a włączenie terapii – co najmniej 4–6 tygodni po szczepieniu.

INNE TERAPIE

W literaturze podaje się ponadto wiele innych terapii alternatywnych, możliwych do zastosowania w najbardziej opornych przypadkach dziecięcego AZS: interferon- γ ,

dożylnie immunoglobuliny i różne leki biologiczne⁽²¹⁾. W 2017 roku w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS u dorosłych zarejestrowano pierwszy lek biologiczny – dupilumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące funkcję receptorów dla interleukiny-4 i interleukiny-13. Profil bezpieczeństwa dupilumabu ocenia się wyżej w porównaniu z konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi, takimi jak CsA lub MTX^(27–30). Obecnie lek pozostaje w trakcie badań klinicznych oceniających jego skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci w wieku od ≥ 6 do < 18 lat (NCT02407756, NCT02612454) i od ≥ 12 do < 18 lat (NCT03054428).

PODSUMOWANIE

Ciężkie AZS u dzieci nadal pozostaje dużym wyzwaniem terapeutycznym, ponieważ optymalne postępowanie nie zostało ustalone. Pacjenci wymagają podejścia holistycznego, obejmującego edukację i stosowanie nowoczesnych technik biopsychospołecznych. W populacji pediatrycznej konieczne są dalsze badania kliniczne nad lekami o działaniu ogólnoustrojowym.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Brunner PM, Leung DYM, Guttman-Yassky E: Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 34–41.
- Roduit C, Frei R, Depner M et al.; and the PASTURE study group: Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 655–662.
- Nygaard U, Vestergaard C, Deleuran M: Emerging treatment options in atopic dermatitis: systemic therapies. *Dermatology* 2017; 233: 344–357.
- Bożek A, Reich A: Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry. *Przegl Dermatol* 2016; 103: 479–485.
- Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A et al.: Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergy Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32: 239–249.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE et al.; American Academy of Dermatology: Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 327–349.
- Eichenfield LF, Ahluwalia J, Waldman A et al.: Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: a comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: S49–S57.
- Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M et al.; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force: 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.
- Sokolova A, Smith SD: Factors contributing to poor treatment outcomes in childhood atopic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2015; 56: 252–257.
- Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M 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.
- Liang Y, Tian J, Shen CP et al.: Therapeutic patient education in children with moderate to severe atopic dermatitis: a multi-center randomized controlled trial in China. *Pediatr Dermatol* 2018; 35: 70–75.
- Campos ALB, Araújo FM, Santos MALD et al.: Impact of atopic dermatitis on the quality of life of pediatric patients and their guardians. *Rev Paul Pediatr* 2017; 35: 5–10.
- Klinnert MD, Booster G, Copeland M et al.: Role of behavioral health in management of pediatric atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 42–48.e8.
- Patel D, Levoska M, Shwayder T: Managing sleep disturbances in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2018; 35: 428–433.
- Singer HM, Levin LE, Morel KD et al.: Texting atopic dermatitis patients to optimize learning and eczema area and severity index scores: a pilot randomized control trial. *Pediatr Dermatol* 2018; 35: 453–457.
- Schmitt J, Spuls P, Boers M et al.: Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy* 2012; 67: 1111–1117.
- Pavlis J, Yosipovitch G: Management of itch in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 319–332.
- Nicol NH, Boguniewicz M: Wet wrap therapy in moderate to severe atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2017; 37: 123–139.
- Ortiz-Salvador JM, Pérez-Ferriols A: Phototherapy in atopic dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 2017; 996: 279–286.
- Siegfried EC, Jaworski JC, Eichenfield LF et al.: Developing drugs for treatment of atopic dermatitis in children (≥ 3 months to < 18 years of age): draft guidance for industry. *Pediatr Dermatol* 2018; 35: 303–322.
- Slater NA, Morrell DS: Systemic therapy of childhood atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2015; 33: 289–299.
- Hernández-Martín A, Noguera-Morel L, Bernardino-Cuesta B et al.: Cyclosporine A for severe atopic dermatitis in children. Efficacy and safety in a retrospective study of 63 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 837–842.
- El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D et al.: Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 351–356.
- Irvine AD, Jones AP, Beattie P et al.; TREAT Trial Investigators: A randomized controlled trial protocol assessing the effectiveness, safety and cost-effectiveness of methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic eczema in children: the TREATment of severe Atopic eczema Trial (TREAT). *Br J Dermatol* 2018. DOI: 10.1111/bjd.16717.
- Waxweiler WT, Agans R, Morrell DS: Systemic treatment of pediatric atopic dermatitis with azathioprine and mycophenolate mofetil. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 689–694.
- Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E et al.: Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 10–22.e2.
- Seegraber M, Srour J, Walter A et al.: Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11: 467–474.
- Eshtiaghi P, Gooderham MJ: Dupilumab: an evidence-based review of its potential in the treatment of atopic dermatitis. *Core Evid* 2018; 13: 13–20.
- Wang FP, Tang XJ, Wei CQ et al.: Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2018; 90: 190–198.
- Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P et al.: Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: S28–S36.