Léčba středně těžkého a těžkého atopického ekzému u dospělých pacientů

MUDr. Petra Brodská, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika, FN Plzeň

Atopický ekzém je časté chronické zánětlivé onemocnění kůže, v jehož klinickém průběhu se střídají období remise a exacerbace projevů. Jde o komplexní proces, kde velkou roli hrají genetická predispozice k atopii (astma, alergická rinokonjunktivitida, potravinová nebo inhalační alergie), porušená bariérová funkce kůže a abnormální činnost imunitního systému (1).

U pacientů se středně těžkou až těžkou formou atopického ekzému může být léčba obtížná. V posledních několika letech byla podrobněji prozkoumána patogeneze tohoto onemocnění. Intenzivně se vyvíjí a testuje nová cílená léčba, která se zdá být velmi přínosná v terapii těžkých forem atopického ekzému.

Klíčová slova: atopický ekzém, lokální kortikosteroidy, lokální inhibitory kalcineurinu, cyklosporin, dupilumab.

Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis

Atopic dermatitis is a common, chronic, relapsing inflammatory skin disease. The complex of different interactions between individual genetic predisposition to atopic diseases (bronchial asthma, allergic rhino-conjunctivitis, and food or inhalant allergy), environmental factors, epidermal barrier dysfunction and abnormalities of the immune system are involved.

The currently available therapeutics are limited. Over the last few years, new advances in the understanding of atopic dermatitis pathogenic mechanisms and inflammatory pathways have led to the identification of specific therapeutic targets and new molecules have been tested. Biological target treatment seems to be very promising in the management of moderate-to-severe atopic dermatitis.

Key words: Atopic dermatitis, topical corticosteroids, topical calcineurin inhibitors, cyclosporine, dupilumab.

Atopický ekzém

Pro toto onemocnění existovala v minulosti celá řada synonym: endogenní ekzém, neurodermatitis, neurodermitis, Besnierovo prurigo. V české literatuře je nyní nejčastěji používán pojem atopický ekzém, naopak v anglosaské literatuře je běžnější název atopická dermatitida.

Atopický ekzém (AE) je chronické neinfekční zánětlivé kožní onemocnění charakterizované svěděním a suchostí kůže. Začíná obvykle již v dětství a mívá dlouhodobý průběh s opakovanými novými vzplanutími. Často se může vyskytovat společně s astmatem nebo alergickou rýmou. Prevalence těchto atopických onemocnění stále roste.

Atopický ekzém patří mezi nejčastější kožní choroby s výskytem u téměř 25 % dětí

školního věku (1, 2). Prevalence u dospělých se pohybuje mezi 1 až 3 % (1, 2). Většina pacientů má největší problémy v prvních letech života, s přibývajícím věkem je patrný sklon ke zlepšování projevů onemocnění a k postižení jen určitých oblastí těla.

Etiopatogeneze atopického ekzému

Etiologie a patogeneze atopického ekzému není stále plně prozkoumána. Jde o komplexní proces, ve kterém velkou roli hrají genetická predispozice k atopii (astma, alergická rinokonjunktivitida, potravinová nebo inhalační alergie), porušená bariérová funkce kůže a abnormální činnost imunitního systému (1).

Na porušené funkci epidermální bariéry se podílí celá řada změn: zvýšená transepidermální ztráta vody, zvýšená permeabilita, redukováné množství epidermálních lipidů, abnormální syntéza ceramidů, nedostatečná produkce mazu (sebostáza), snížená alkalirezistence atd. (2). Porušená bariérová funkce kůže usnadňuje nejen pronikání alergenů z vnějšího prostředí, ale také nedostatečně chrání před působením různých iritancí (např. mycích a čisticích prostředků, vlny).

Genetické faktory

Přibližně dvě třetiny nemocných mají pozitivní rodinnou anamnézu. Jde o dědičnost polygenního typu. Metodami molekulární

genetiky se v roce 2006 podařilo u pacientů s AE ozřejmit důležitou mutaci v genu kódujícím filagrin v chromozomální oblasti 1q21 (3). Filagrin je protein, který se podílí na formování epidermální bariéry vazbou keratinu v cytoskeletu keratinocytů (2). Štěpné produkty filagrinu, vznikající při defosforylaci a štěpení polyproteinu profilagrinu serinovými proteázami, se účastní tvorby přirozeného zvlhčujícího faktoru (Natural Moisturizing Factor, NMF), tím přispívají k hydrataci korneocytů (3). Geneticky podmíněný nedostatek filagrinu vede k suchosti stratum corneum a podílí se na zvýšené transepidermální ztrátě vody. Tato mutace byla prokázána i u onemocnění ichthyosis vulgaris. S narušením funkce kožní bariéry je spojený i polymorfismus genu SPINK5, kódujícího inhibitor serinové proteázy LEKTI (Lymphoepithelial Kazal-Type related Inhibitor). Tento inhibitor je klíčový v regulaci kalikreinu 7 (KLK7) a jeho mutace vede k porušení soudržnosti stratum corneum. Byla také prokázána souvislost mezi polymorfismem genu pro Toll-like receptor 2 (TLR2) a genu kódujícího cytosolový obranný sensor proti bakteriím (NOD1) s těžkými formami AE a recidivujícími bakteriálními superinfekcemi (4).

Abnormální funkce imunitního systému

V patogenezi AE se uplatňují různé složky imunitního systému. U pacientů s AE jsou sečernovány v menším množství antimikrobiální peptidy (především β -defenziny a katelicidiny), které představují důležitou součást nespecifické imunitní odpovědi. Specifická imunitní reakce je u pacientů s AE charakterizována nerovnováhou mezi Th2 a Th1 lymfocyty. Akutní zánětlivá odpověď je u AE spojena s vyšším počtem Th2 lymfocytů v periferní krvi. Th2 buňky produkují IL-4, IL-5 a IL-13, tyto cytokiny dále stimulují diferenciaci B lymfocytů v plazmatické buňky schopné produkovat IgE protilátky. Poškození kůže alergeny z vnějšího prostředí, mikrobiálními vlivy nebo škrábáním vede k uvolnění prozánětlivých cytokinů a chemokinů z keratinocytů. Dochází k indukci exprese adhezních molekul na endoteliích cév, je usnadněna extravazace zánětlivých buněk do tkáně.

V kůži pacientů s AE se vyskytuje větší množství antigen prezentujících buněk, které na svém povrchu exprimují vysokoafinné recep-

tory pro IgE (Fc ϵ RI). Antigen prezentující buňky vycytávají alergeny z vnějšího prostředí právě prostřednictvím Fc ϵ RI. Langerhansovy buňky s navázaným alergenem migrují z epidermis do regionálních lymfatických uzlin, kde dochází k indukci diferenciaci T lymfocytů do Th2 typu (5). Aktivované Th2 lymfocyty exprimují na svém povrchu usidlovací kožní lymfocytární antigen, který jim umožňuje migraci zpět do dermis. Dochází k produkci různých cytokinů (např. TNF α) indukujících apoptózu keratinocytů. Intercelulární E-kadherin je uvolněn, ale desmosomy zůstávají intaktní. To vede ke vzniku intercelulárního edému (spongióza).

V chronické fázi AE začíná převažovat spíše Th1 odpověď, zvyšuje se produkce Th1 cytokinů (např. IFN- γ , IL-12). Na udržení chronické fáze se podílí především cytokiny IL-12, IL-18 a cytokiny působící remodelaci tkáně (IL-11, IL-17) (5).

IgE zprostředkovaná přecitlivělost (I. typ alergické reakce)

U AE se rozlišují dvě formy: alergická, tzv. extrinzní forma, která je spojená s IgE senzibilizací a postihuje 70 až 80 % pacientů (6). Druhá forma se nazývá intrinzní, tzv. nealergická, a vzniká bez IgE zprostředkované senzibilizace.

U pacientů s intrinzní formou AE nenacházíme žádnou IgE zprostředkovanou senzibilizaci. Nealergická, intrinzní forma AE je přirovnávána k intrinzní formě astmatu. Přesná prevalence intrinzní formy AE je ale kontroverzní, jelikož je možné argumentovat tím, že nikdy nejsou u konkrétního pacienta testovány všechny potenciální alergeny (7). Obecně bývají u intrinzní formy AE nižší hodnoty celkového IgE.

Při zhoršování extrinzní (alergické) formy AE může hrát roli mnoho různých alergenů. U této skupiny pacientů s AE se v průběhu života vytvářejí specifické IgE protilátky proti alergenům z vnějšího prostředí. Ve střední Evropě je u pacientů s AE nejčastěji prokazována přecitlivělost na roztoče, kočičí srst a pyly trav. U dětí v batolecím věku je častá alergie na bílkovinu vaječného bílku a kravského mléka, v závislosti na zavádění dalších potravin do jídelníčku se dále objevují alergie na ořechy, arašídy, pšeničnou mouku, ovoce, zeleninu nebo sóju. Časná senzibilizace na potravinové alergeny se vytváří u dětí s AE již v průběhu prvních let života. Senzibilizace na inhalační alergeny se objevuje zpravidla později (8, 9, 10). U pacientů s atopi-

kým ekzémem mohou být extrémně vysoké hodnoty celkového IgE, aniž by byla přítomna klinická korelace s konkrétní alergií.

Pruritus

Jedním z hlavních symptomů AE je pruritus. U pacientů s AE je snížený práh pro svědění. Vzhledem k tomu, že terapie antihistaminiky bývá nedostatečná, je zřejmé, že se nejedná o stav vyvolaný pouze uvolněním histaminu. Bylo zjištěno, že především cytokin IL-31, jehož hladina je v kůži pacientů s AE zvýšena, je zodpovědný za intenzivní pruritus (2). Škrábání kůže vyvolané pruritem vede ke vzniku exkoriací a dalšímu poškození kožní bariéry.

SCORAD

Při pravidelných kontrolách pacientů je k hodnocení závažnosti atopického ekzému a efektivity terapie vhodné použít některého ze skórovacích systémů. Nejčastěji je využíván SCORAD, který hodnotí intenzitu erytému, infiltrací, exkoriace a lichenifikaci a přibližné procentuální postižení povrchu těla. Systém SCORAD zahrnuje i subjektivní potíže nemocného, jako je svědění a rušení spánku (pacient tyto údaje zaznamená na škále od 0 do 10). Hodnota SCORAD pod 25 označuje lehkou formu AE, u těžké formy AE je hodnota SCORAD nad 50. Kalkulátor SCORAD je k dispozici i v elektronické formě nebo jako aplikace v chytrém telefonu.

Komplikace atopického ekzému

Pacienti s AE jsou velmi náchylní k virovým nebo bakteriálním kožním infekcím. Na jejich vzniku se kromě porušené bariérové funkce kůže a snížené produkce antimikrobiálních peptidů může podílet i terapie imunosupresivy (např. kortikosteroidy). U pacientů s AE je častá kolonizace povrchu kůže grampozitivní bakterií *Staphylococcus aureus*. Může dojít ke vzniku impetiginizovaných ložisek s případnou reaktivní bolestivou lymfadenopatií. Porušená epidermální bariéra také usnadňuje penetraci stafylokokových exotoxinů (SEA, stafylokokový enterotoxin A; SEB, stafylokokový enterotoxin B; TSST-1, toxic shock syndrome toxin-1), které slouží jako tzv. superantigeny stimulující větší množství T lymfocytů a tím přispívají k přetrvávání zánětlivé reakce v kůži.

Další nebezpečnou komplikací AE je infekce Herpes simplex virem. Vzniká tzv. **eczema herpe-**

ticatum, závažné onemocnění s celkovými příznaky. V klinickém obraze eczema herpeticum dominují puchýře s centrální vkleslinou vznikající na erodovaných ekzematózních plochách. Toto onemocnění vyžaduje celkovou antivirovou terapii. Další virovou komplikací u pacientů s AE může být diseminace molusek. **Molluscum contagiosum** je vyvoláno poxvirem, jde o tuhé žlutavé papuly s centrální vkleslinou. Odstraňují se abrazí ostrou lžičkou nebo pomocí kryoterapie. Důležité jsou i iatrogenně vzniklé komplikace. Dlouhodobá terapie lokálními kortikosteroidy může mimo jiné způsobit vznik strií, steroidního akné, periorální dermatitidy a atrofie kůže.

Pacienti s AE jsou ohroženi častějším vznikem kontaktního alergického ekzému. Uvádí se, že 41–64 % pacientů s AE trpí kontaktní alergií (11). Velký význam v prevenci má správné pracovní zařazení atopiků, nejsou vhodná povolání jako holičství, pekařství, ošetřování zvířat atd. (1).

Terapie atopického ekzému

Základem terapie AE je vhodně zvolená lokální léčba, která je nezbytná i pro pacienty se systémovou léčbou nebo fototerapií. Prostředky léčby se volí podle stadia ekzému. Při akutním výsevu ekzému se na mokvající plochy nejlépe hodí obklady, lotia nebo krémy. U chronických forem ekzému se osvědčuje použití mastových forem, někdy pod okluzivním obvazem. Významným faktorem v léčbě je také pravidelné a důsledné ošetřování kůže vhodnými promašťujícími přípravky a používání šetrných mycích prostředků nebo léčebných olejových koupelí. Efektivní terapie AE, které se podaří zlepšit funkci poškozené kožní bariéry, je zásadní k zamezení vstupu alergenů z vnějšího prostředí do organismu. Terapie může být zdoluhavá a nemůže být zcela úspěšná bez eliminace zhoršujících faktorů.

Koupele

Jemné a šetrné očištění pokožky je velmi důležité. Voda by měla být přiměřeně teplá 27–34 °C. Doba koupele by neměla přesáhnout 5–10 minut. Je nutné se důsledně vyhýbat běžným mýdlům, vhodnější jsou olejové mycí prostředky, látky obecně hypoalergenní, s fyziologickým pH 5–6, bez parfemace. Emoliencia aplikujeme ihned po koupeli na vlhkou kůži. V zahraničí se často u závažnějších pacientů doporučuje přidávat do koupele tzv. bleach (chlorové bělidlo). Je to účinný prostředek proti mnoha bakteriím a virům. U nás není tato

látky k dispozici pro léčebné účely. Vhodná je také koupel s nízkou koncentrací manganistanu draselného. Pro pacienty se závažnou impetiginizací je užitečné do koupele přidat sůl (9 g NaCl/1 l vody).

Emoliencia

Správné použití emoliencií je při léčbě AE zásadní. Vzhledem k tomu, že přímá aplikace emoliencií na zánětlivou kůži je špatně tolerována, je potřeba nejdříve léčit akutní projevy ekzému. Při pravidelném používání emoliencií je prokázán jejich kortikosteroidy šetřící efekt. U malých dětí bychom se měli vyhýbat preparátům obsahujícím lanolin, fragrance, konzervanty a výtažky z arašídů a ova. Glycerol obsažený v emolienciích bývá lépe tolerován než urea nebo propylenglykol, které mohou způsobit podráždění především u kojenců a batolat (12).

Lokální kortikosteroidy

Lokální kortikosteroidy volíme jako první linii protizánětlivé léčby. Lokální protizánětlivá léčba by měla být aplikována vždy na hydratovanou kůži. Pokud je potřeba aplikovat emoliens a lokální protizánětlivý preparát na stejné místo, vždy se nejprve nanáší krém a následně za 15 minut mast (12). Pacienti s akutními, mokvajícími a erozivními lézemi někdy musí být předléceni vlhkými zábaly „wet wraps“. Provádí se většinou 3 dny (maximum 14 dní) s ředěnými silnými kortikosteroidy (5–10 %) nebo středně a slabě účinnými kortikosteroidy (12). Ošetřené plochy se kryjí na několik hodin (maximum 24 hodin) dvěma vrstvami bavlněného materiálu, kdy spodní vrstva je navlhčena ve vlažné vodě. Zlepšují penetraci účinné látky, snižují ztrátu vody a zabraňují škrábání. Lokální kortikosteroidy můžeme využít k tzv. reaktivní léčbě, kdy ošetřujeme viditelné kožní léze 2× denně. Po ústupu zarudnutí postupně frekvenci léčby snižujeme a nahrazujeme emoliencií. Lokální kortikosteroidy je možné využít i k tzv. proaktivní léčbě, která má za cíl předcházet relapsu onemocnění. Využívá se malé množství lokálních kortikosteroidů, které se aplikují 2–3× týdně na oblasti nejčastěji postižené ekzémem (12). Pokud měsíční spotřeba lokálních kortikosteroidů nepřekračuje 15 g u kojenců, 30 g u dětí a 60–90 g u dospělých nehrůží většinou riziko systémových ani lokálních nežádoucích účinků. Bohužel mezi našimi pacienty roste strach z kortikosteroidů: 80 % rodičů se bojí lokální kortikosteroidy u svých dětí používat a 36 % rodičů je nepoužije, i když jsou lékařem předepsány (13).

Lokální inhibitory kalcineurinu

Další možností lokální léčby jsou externa obsahující inhibitory kalcineurinu – pimekrolimus a takrolimus, které se osvědčují především v oblastech s jemnou kůží, jako jsou víčka, kolem úst, na krku, v axilách, v oblasti genitálu a ve flexurách končetin. Takrolimus mast je schválena pro léčbu středně závažného až těžkého AE u pacientů, kteří adekvátně nereagují na konvenční léčbu lokálními kortikosteroidy nebo ji netolerují (objeví se u nich nežádoucí účinky). Takrolimus v koncentraci 0,03% je vhodný pro děti od 2 let, koncentrace 0,1% je schválena od 15 let věku. Pimekrolimus krém je určen k léčbě mírného nebo středně závažného AE u dětí od 2 let věku a dospělých. Oba preparáty se využívají při zhoršení ke krátkodobé léčbě příznaků AE (reaktivní léčba – 2× denně) nebo k intermitentní dlouhodobé „tzv. proaktivní“ terapii (2× týdně) v kombinaci s emoliencií jako prevence progresu onemocnění. Off-label je možné zvažovat použití 0,03% tacrolimus, nebo 1% pimekrolimus, i u mladších dětí (13). Pimekrolimus krém a tacrolimus mast mohou způsobit zarudnutí, pálení a svědění kůže v místě aplikace, tyto nežádoucí reakce se zmírňují při dalších aplikacích. Pacienti by na toto měli být upozorněni, aby nedošlo k předčasnému ukončení terapie. Na rozdíl od lokálních kortikosteroidů nevede aplikace lokálních inhibitorů kalcineurinu k atrofii kůže.

Fototerapie

K léčbě atopického ekzému je možné využít různé typy záření: UVB (širokospektré i narrow-band UVB), UVA nebo PUVA. Nejčastěji se využívá UVB 311 nm. Před zahájením fototerapie je nutné stanovit fototyp pacienta, zjistit anamnézu především s ohledem na kožní malignity a užívání fotosenzibilizujících léků (tetracycliny, diuretika, antidiabetika – deriváty sulfonyleurey, MTX, amiodaron, ibuprofen, ketoprofen, retinoidy, tricyklická antidepresiva).

Celková léčba

Celková léčba je určena pro pacienty s AE, u kterých lokální terapie a fototerapie nebyla dostačující. Systémovým lékem první volby je cyklosporin. V literatuře se popisuje i off-label využití jiných imunomodulátorů (azathioprin, methotrexát nebo jako alternativa mycofenolát mofetil) (14). Je vždy vhodné zvolit minimální efektivní dávku imunomodulační léčby.

Antihistaminika

Z celkově podávaných léků se často užívají antihistaminika. Perorální sedativní antihistaminika 1. generace (např. hydroxyzin) jsou vhodná k potlačení pruritu, pomohou tak zlepšit spánek a celkovou kvalitu života pacientů. Nesedativní antihistaminika nejsou příliš přínosná v léčbě samotného AE, jsou účinná v léčbě přidružených onemocnění (např. alergické rinokonjunktivitidy).

Antimikrobiální léčba

Systémová antibiotika by měla být nasazena jen při klinických známkách druhotné bakteriální infekce. Pouhý nález zlatého stafylokoků ve stěru z kůže není indikací k zahájení celkové antibiotické terapie. Zlatý stafylokok kolonizuje kůži až u 5 % zdravých osob a více než 90 % pacientů s AE (5). Vhodnější je využívat lokální antimikrobiální prostředky, jako jsou chlorhexidin nebo koupele s příměsí hypermanganu nebo chloridu sodného. Nadměrné použití lokálních antibiotik zvyšuje riziko vzniku rezistence a také kontaktní alergie.

U pacientů s eczema herpeticum je nutné podávat systémová antivirotika (acyklovir) intravenózně.

Ke zvládnutí závažné akutní exacerbace onemocnění nereagující na jinou léčbu je možné použít krátkodobě celkové kortikosteroidy. Při náhlém vysazení celkových kortikosteroidů hrozí výrazné zhoršení AE, tzv. rebound fenomén. Doporučená maximální dávka methylprednisolonu je 0,5–1 mg/kg po dobu 1–2 týdnů, s postupným snižováním.

Některé práce naznačují, že pacienti s AE, především s postižením hlavy, krku a horní části trupu, mohou profitovat také z lokální nebo celkové antimykotické terapie (ketokonazol nebo itraconazol) (15, 16, 17).

Cyklosporin

Jediným imunosupresivním preparátem schváleným k léčbě AE u dospělých a adolescentů nad 16 let je cyklosporin. Bohužel vzhledem k jeho možným nežádoucím účinkům, jako je riziko exacerbace arteriální hypertenze a nefrotoxicita, je jeho využití omezené. Doporučená dávka cyklosporinu je 3–5 mg/kg/den, standardně 150–300 mg/den u dospělých. Toto množství by mělo být rozděleno do dvou denních dávek. Před zahájením léčby cyklosporinem je nutné znát hodnoty krevního tlaku, vyšetřit renální funkci, lipidogram, krevní obraz, jaterní funkce, hořčík, draslík, kyselinu močovou, vyloučit tuberkulózu (Quantiferon). Tyto údaje by dále měly být pravidelně monitorovány. Při léčbě cyklosporinem se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, stejně jako u jiných imunosupresiv hrozí rozvoj různých infekčních onemocnění. Dalšími nežádoucími účinky jsou hypertenze, třes, hypertrichóza, bolest hlavy, hyperplazie gingivy a zvýšené riziko kožních malignit. Kontinuální použití cyklosporinu by nemělo přesáhnout 1 rok. U těhotných pacientek po orgánové transplantaci na imunosupresivní terapii cyklosporinem bylo prokázáno vyšší riziko předčasného porodu. Při léčbě cyklosporinem je nutné také myslet na možné lékové interakce. Mezi léky zvyšující hladinu cyklosporinu patří například antimykotika, diuretika nebo blokátory kalciových kanálů. Antiepileptika, statiny, tuberkulostatika nebo retinoidy naopak snižují hladinu cyklosporinu.

Biologická terapie

K terapii AE již byly testovány různé preparáty, jako například anti-TNF α , omalizumab, ustekinumab nebo rituximab. Žádné z těchto

biologik nevedlo k signifikantnímu dlouhodobému zlepšení symptomů AE.

Dupilumab je první biologický lék, který docílil rychlého a signifikantního zlepšení u pacientů s AE. Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka proti α řetězci receptoru pro interleukin 4 (IL-4), která blokuje signální dráhu IL-4 a IL-13 (14). Komerční název je Dupixent a je indikován k léčbě středně těžkého až těžkého atopického ekzému u dospělých pacientů. Dupixent lze používat v kombinaci s lokálními kortikosteroidy nebo lokálními inhibitory kalcineurinu. Doporučená iniciační dávka dupilumabu je 600 mg (dvě injekce po 300 mg), následována dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. U pacientů, u nichž nebyla po 16 týdnech léčby zaznamenána žádná odpověď, je třeba zvážit přerušení léčby. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby dupilumabem patří reakce v místě v pichu, konjunktivitida, blefaritida a perorální herpes.

Závěr

Atopický ekzém je časté chronické onemocnění, které může velmi významně ovlivňovat kvalitu života pacientů. Základem terapie i u těžkých forem AE je vhodně zvolená lokální léčba. Při nedostatečném efektu lokální terapie je nezbytné zahájit systémovou léčbu. Vzhledem k tomu, že klasická imunosupresivní systémová léčba je v některých případech kontraindikována nebo se objevují závažné nežádoucí účinky, bylo nutné hledat jiné léčebné možnosti. Jako nejvhodnější se zdá být cílená biologická terapie, v současnosti zastoupená především dupilumabem.

LITERATURA

- Štork J, Arenberger P, Pizinger K, et al. Dermatovenerologie. 1. vydání, Praha: Galén, 2008.
- Braun – Falco O, Plewig G, Wolf H, et al. Dermatology 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2009.
- Irvine AD, Mclean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. N Engl J Med. 2011; 365(14): 1315–1327.
- Weidinger S, Klopp N, Rummel L, et al. Association of NOD1 polymorphisms with atopic eczema and related phenotypes. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116(1): 177–184.
- Bieber T, Novak N. Pathogenesis of atopic dermatitis: new developments. Curr Allergy Asthma Rep. 2009; 9(4): 291–294.
- Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. J Dermatol Sci. 2010; 58(1): 1–7.
- Fölster-Holst R, Pape M, Buss YL, et al. Low prevalence of the intrinsic form of atopic dermatitis among adult patients.

- Allergy. 2006; 61(5): 629–632.
- Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. Clin Exp Allergy. 1998; 28(8): 965–970.
- Bozek A, Fisher A, Filipowska B, et al. Clinical features and immunological markers of atopic dermatitis in elderly patients. Int Arch Allergy Immunol. 2012; 157(4): 372–378.
- Katsarou A, Arsenakou M. Atopic dermatitis in older patients: particular points. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011; 25(1): 12–18.
- Mortz C, Andersen K. New aspects in allergic contact dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008; 8(5): 428–432.
- Wollenberg A, Oranje M, Deleuran D, et al. EFTAD/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(5): 729–747.
- Luger T, Boguniewicz M, Carr W, et al. Pimecrolimus in

- atopic dermatitis consensus on safety and the need to allow use in infants. Pediatr Allergy Immunol 2015; 26: 306–315.
14. D'Erme AM, Romanelli M, Chiricozi A. Spotlight on dupilumab in the treatment of atopic dermatitis: design, development, and potential place in therapy. Drug Design, Development and Therapy. 2017; 11: 1473–1480.
15. Brodská P, Panzner P, Pizinger K, et al. IgE-mediated sensitization to malassezia in atopic dermatitis: more common in male patients and in head and neck type. Dermatitis 2014; 25(3): 120–126.
16. Back O, Bartosik J. Systemic ketoconazole for yeast allergic patients with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001; 15: 34–38.
17. Svejgaard E, Larsen PO, Deleuran M, et al. 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.