

Aktuální trendy v léčbě kožních alergií

MUDr. Gabriela Janoušková, MUDr. Alena Machovcová, MBA, Praha

Dermatovenerologické oddělení FN v Motole, Praha

Alergické choroby se vyskytují od starověku. Mohou se projevit v různých orgánech a orgánových systémech včetně kůže, očí, gastrointestinálního a respiračního traktu. Zahrnují alergickou rinitidu a konjunktivitidu, bronchiální astma, orální alergický syndrom, potravinovou alergii, kopřivku, atopický ekzém a kontaktní dermatitidy. V článku jsou diskutovány aktuální možnosti celkové léčby kopřivky a místní a celkové léčby atopické dermatitidy.

Klíčová slova: alergie, kopřivka, atopická dermatitida, léčba.

Current trends in the treatment of skin allergies

Allergic disease have got a long history. They can manifest themselves in various organs, such as skin, gastrointestinal and respiratory tract, and comprise disease as allergic rhinitis, conjunctivitis, bronchial asthma, oral allergy syndrome, food allergy, urticaria, atopic eczema and contact dermatitis. The actual treatment options for urticaria and atopic dermatitis are discussed in this article.

Key words: allergy, urticaria, atopic dermatitis, treatment.

Ačkoli jsou alergie a alergické choroby považovány za „epidemii 21. století“, nemoci alergického původu byly známy již ve starověku. Termín „alergie“ vychází z kombinace řeckých slov „allos“ a „ergon“, tedy „jiný“ a „aktivita“. Poprvé byl tento výraz použit v roce 1906 vídeňským pediatrem Clemens von Pirquetem, který alergii charakterizoval jako specifickou reakci organismu (1). Během posledních dekád je patrný signifikantní nárůst prevalence alergií, který bývá obvykle připisován změnám životního prostředí a způsobu života (2).

Kopřivka

Kopřivka je kožní onemocnění charakterizované výsevem pomfů, angioedémem nebo kombinací obojího. Počet pomfů může kolísat od několika izolovaných projevů až po generalizovaný výsev. Pomfy obvykle vymizí do 24 hodin od výsevu, zatímco angioedém může přetrvávat až 72 hodin. Kopřivku tradičně dělíme podle doby trvání symptomů na akutní kopřivku (< 6 týdnů trvání) a chronickou kopřivku (> 6 týdnů trvání, často mnoho měsíců i let). Zatímco příčiny akutní kopřivky bývají na základě anamnézy obvykle

zřejmé, u chronické kopřivky zůstávají velmi často neodhaleny. K hodnocení závažnosti kopřivky je v praxi nejčastěji používáno „urticaria activity score“ (UAS), které je založeno na denním sledování počtu pomfů a intenzity svědění. Součtem obou položek je zjištěno denní skóre, které dosahuje hodnot 0–6, týdenní skóre je výsledkem součtu jednotlivých denních skóre a pohybuje se v hodnotách 0–42 podle aktivity onemocnění (3).

Terapie

Pátání po vyvolávající příčině je prvním krokem k úspěšné léčbě kopřivky. Současně jsou indikována nesedativní H1-antihistaminika 2. generace, která redukují účinek histaminu na H1-receptory na endotelových buňkách a senzitivních nervech. V případě, že nedojde k zlepšení stavu po 2 týdnech terapie, je doporučováno navýšení až na čtyřnásobek standardní denní dávky (4). Pacienti, u kterých příznaky kopřivky nadále přetrvávají i po 2 týdnech léčby násobnou dávkou H1-antihistaminik, jsou podle současných guidelines v rámci 3. léčebné linie kandidáty na biologickou léčbu omalizumabem. Omalizumab je humani-

zovaná anti-IgE protilátka, která se váže pouze na volné IgE za vzniku biologicky inertní molekuly. Omalizumab rychle snižuje koncentraci volného IgE téměř k nule. K zahájení léčby omalizumabem jsou podle současně platných kritérií indikováni pacienti s závažnou CSU, kdy UAS7 je větší nebo rovno 28, nebo UAS7 je větší nebo rovno 16 a zároveň je přítomen angioedém, a to po předchozí šestitýdenní léčbě H1-antihistaminiky druhé generace, při které byl minimálně po dobu dvou týdnů podáván minimálně dvojnásobek obvyklé dávky H1-antihistaminik. Terapie je rovněž zahájena u pacientů, u kterých z důvodů toxicity, intolerance nebo kontraindikací nelze použít zvýšenou dávku antihistaminik, a to po předchozí čtyřtýdenní léčbě H1-antihistaminiky druhé generace ve standardních dávkách. Jeden léčebný cyklus terapie omalizumabem představuje 6 podání dávky 300 mg subkutánní injekcí. Omalizumab je podáván ve 4týdenních intervalech. U léčebného cyklu je podána čtvrtá, pátá a šestá dávka pouze u těch pacientů, u kterých ve 12. týdnu od podání první dávky (tj. v týdnu před podáním čtvrté dávky) dojde ke snížení hodnoty UAS7 skóre o více než 11

bodů v porovnání s výchozí hodnotou. U pacientů se současně přítomným angioedémem je podána čtvrtá, pátá a šestá dávka pouze těm, u kterých ve 12. týdnu od podání první dávky dojde ke snížení hodnoty UAS7 skóre o více než 11 bodů v porovnání s výchozí hodnotou, nebo pokud UAS7 klesne na hodnotu nižší nebo rovno 10. V případě, že kdykoli po 3 dávkách je zjištěna v týdnu před podáním další dávky kompletní remise (UAS7 = 0), není dále omalizumab hrazen, a tedy není kompletní 6 dávkový cyklus dokončen (5).

Dalšími léky 3. léčebné linie CSU jsou imunosupresivum cyklosporin A s přímým účinkem na uvolňování mediátorů z žírných buněk a antileukotrieny, kompetitivní antagonisté receptorů pro leukotrieny, které potlačují časnou i pozdní fázi alergické reakce. Podávání systémových kortikosteroidů je možné doporučit jen v léčbě akutních kopřivky či akutních exacerbací chronické kopřivky (3).

Atopická dermatitida

Atopická dermatitida (AD) je chronické zánětlivé kožní onemocnění, které může být doprovázeno dalšími projevy atopie, jako jsou zejména bronchiální astma, alergická rinitida a potravinové alergie. Obraz choroby je výsledkem kombinace genetické zátěže jedince a faktorů životního prostředí. Porušená epidermální bariéra usnadňuje průnik vysokomolekulárních alergenů do hlubších vrstev kůže. Onemocnění významně snižuje kvalitu života pacientů a jejich rodin s následným socioekonomickým dopadem (6). Onemocnění začíná obvykle v raném dětství, v prvním roce života v 60 % případů, do 5 let věku se objevuje u 90 % pacientů. Zhojeno před 15. rokem života bývá 60–90 % pacientů (7).

Místní terapie

Cílem léčby AD je dlouhodobá remise ekzémových projevů vyžadující každodenní péči o kůži a důsledné vyvarování se kontaktu s provokujícími alergeny a látkami iritační povahy.

Nezastupitelný základ léčby projevů AD tvoří emolienca. Použití tzv. aktivních emoliencií vede k obnově lipidů v porušené epidermální bariéře. Tyto sloučeniny, jako jsou např. ceramidy, volné mastné kyseliny a cholesterol, jsou aktivně transportovány pomocí specifických receptorů k cytoplazmě buněk v epidermis, kde jsou metabolizovány a spolu s endogenními lipidy formují lipidovou bariéru pokožky. Nejlepších výsledků je dosažováno použitím přípravků obsahujících

Tab. 1. Algoritmus léčby CSU

CSU	1. linie terapie	Nesedativní H1-antihistaminika 2. generace ve standardní dávce
Projevy CSU přetrvávají po 2 týdnech terapie standardní dávkou nesedativních H1-antihistaminik 2. generace	2. linie terapie	Návýšení standardní dávky nesedativních H1-antihistaminik 2. generace až na čtyřnásobek
Projevy těžké CSU přetrvávají i po 1–4 týdnech navýšené dávky H1-antihistaminik 2. generace	3. linie terapie	Omalizumab Antileukotrieny Cyklosporin A

ceramidy (8). K dalším moderním emolienciím patří přípravky obsahující agonisty receptorů aktivovaných peroxisomovým proliferátorem (PPAR). Jedná se o vysoce nenasycené mastné kyseliny a některé flavonoidy, které způsobují aktivaci specifických nukleárních receptorů a tím zvyšují syntézu endogenních lipidů, což zlepšuje funkci epidermální bariéry (9). Použití derivátů kyseliny palmitové (PEA), jejíž množství je v atopické kůži nízké, vede rovněž k stimulaci tvorby endogenních lipidů (10). Pro obnovení a udržení správné hydratace kůže je důležitá přítomnost urey v emolienciích. Pravidelné promazávání kůže mírní suchost kůže, snižuje pruritus, hydratuje pokožku a podporuje zmírnění zánětu. Správné používání emoliencií snižuje spotřebu lokálních kortikosteroidů.

Topické kortikosteroidy (KS) jsou rychlou a efektivní léčbou v době akutního vzplanutí AD. Jsou používány od 60. let 20. století a stále zůstávají léky první volby. Mají protizánětlivé, vazokonstrikční, antiproliferační, protisvědivé a imunosupresivní účinky. U lehké až středně těžké formy AD volíme slabé a středně účinné KS ve vehikulu vhodném do postižené lokality (nehalogenované KS pro obličej, genitál, axily apod.), věku pacienta (opatrnost u kojenců a malých dětí je nezbytná) a rozsahu postižené plochy. U chronických projevů AD je možné aplikovat malé množství KS intervalově, obvykle 2–3x týdně (proaktivní léčba) k snížení rizika relapsů AD (11).

Topické imunomodulátory (TIM) jsou účinnou alternativou léčby lokálními KS. K dispozici jsou dva protizánětlivé léky – makrolidová antibiotika s imunosupresivním působením – tacrolimus a pimecrolimus. Mechanismus jejich účinku je založen na inhibici kalcineurinu, tedy selektivním ovlivnění klíčových imunopatogenetických mechanismů nemoci (5). Oba přípravky snižují do 3–7 dnů pruritus v postižené kůži a mezi 7. a 21. dnem se snižuje i intenzita příznaků AD v průměru až o 70 % (12). Klinický efekt je dosahován v místech, kde je kůže tenká, tedy v záhybech a na obličeji. Častými nežádoucími účinky jsou pocity tepla a pálení v pr-

ních dnech aplikace a intolerance alkoholu. Lze je kombinovat s lokálními KS. Je možné je používat ke krátkodobé i dlouhodobé léčbě. Při lokální aplikaci nebyla v klinických studiích prokázána zvýšená incidence lymfomů. Při aplikaci TIM se doporučuje racionální fotoprotekce.

Antibakteriální léčba je jedním z významných základů léčby AD. Kolonizace kůže kmeny *St. aureus* u AD je častá, patogen lze izolovat v 80–100 % z postižené kůže, ale i z nepostižené kůže, a to v 76 % případů. Kolonizace *St. aureus* se spolupodílí na exacerbacích a tíži projevů AD. V první linii léčby volíme lokální antiseptické přípravky s obsahem triclosanu, chlorhexidinu apod., léčebné koupele nebo oděvy se stříbrem (13). Celkové podání antibiotik je indikováno při známkách impetiginizace, při celkových příznacích a při přítomnosti beta-hemolytického streptokoka ve stěru z kůže.

Fyzikální léčba zahrnuje fototerapii, fotochemoterapii a léčbu excimerovým laserem.

Fototerapie je standardní součástí celkové léčby AD dospělých a dětí starších 12 let. UV záření má imunosupresivní a antimikrobiální účinky. Fototerapie je vhodná pro chronické, lichenifikované formy AD, v akutních stádiích indikována není. Pro léčbu AD se převážně používá úzkopásmové UVB (311–313 nm) v režimu 3–4x týdně po dobu 6–12 týdnů. Lze ji kombinovat s léčbou topickými KS a emoliencií. Současná aplikace TIM se nedoporučuje.

Fotochemoterapie (PUVA) kombinuje lokální či systémovou aplikaci fotosenzibilizujícího léku s UVA typem záření. V ČR je k dispozici 8-metoxypsoralen pro místní i celkové podání. Po celkovém podání psoralenu přetrvává fotosenzitivita 6–8 hodin, ve stejný den se pacient nesmí vystavovat slunečnímu záření a musí nosit sluneční brýle. Účinek PUVA je antiproliferativní, imunomodulační a supresivní.

Excimerový laser emituje monochromatické světlo o vlnové délce 308 nm. Dobrý léčebný efekt je dosažen u lokalizovaných rezistentních projevů AD.

Systémová léčba

Pacienti s rozsáhlými projevy AD, u kterých nedošlo po místní léčbě k dostatečnému zlepšení nálezu, jsou indikováni k zahájení systémové léčby. Účinnost je prokázána po podávání cyklosporinu A, azathioprinu, methotrexátu a mykofenolát mofetilu.

Cyklosporin A (CyA) se primárně používá u pacientů po transplantaci solidních orgánů. V dermatologii je využíván k léčbě chronických generalizovaných projevů AD. Klinické studie dokázaly účinnost i bezpečnost léčby CyA, bylo potvrzeno snížení aktivity onemocnění o 50 % a více za 6–8 týdnů od zahájení terapie. Doporučená iniciální dávka CyA se pohybuje mezi 2,5–3,5 mg/kg/den, maximální dávka je 5 mg/kg/den rozdělená do 2 denních dávek. Po stabilizaci onemocnění se doporučuje postupné snižování dávky o 0,5–1 mg/kg/den každé 2 týdny. Průměrná doba podávání je 3–6 měsíců. Rebound fenomén po vysazení CyA se popisuje u 8 % pacientů. Jeho širší použití limitují vedlejší účinky, které jsou zaznamenávány ve větší míře spíše u dospělých než u dětí a při vyšší dávce. Kontraindikací léčby CyA jsou onemocnění ledvin, nekontrolovaná hypertenze, akutní infekční onemocnění, anamnéza maligního onemocnění. Relativními kontraindikacemi jsou postižení jater, těhotenství a kojení. Během léčby CyA se musí pravidelně kontrolovat krevní tlak a sérové hodnoty kreatininu (14, 15).

Azathioprim (AZA) a jeho účinnost při léčbě pacientů s refrakterní AD byla ověřena v malém počtu studií. Dávkování je různé, ve většině studií se pohybovalo mezi 1–3 mg/kg/den. Zvyšování dávky je limitováno nežádoucími účinky terapie, zejména nauzeou a zvracením, pro které řada pacientů ukončuje léčbu (16). Nevýhodou terapie se jeví opožděný nástup účinku, který u některých pacientů může dosahovat 12 týdnů a více.

Mykofenolát mofetil (MMF) je schválený pro léčbu akutní rejekce u transplantovaných pacientů. V léčbě AD je považován za „off-label“ indikaci. Dávkování u mladších dětí je 40–50 mg/kg/den, u adolescentů 30–40 mg/kg/den a u dospělých se podává ve výši 2 g/den. Kromě toho, že MMF je vysoce účinný při léčbě středně závažné až závažné AD, je také charakterizován nízkým profilem toxicity, který způsobuje pouze mírné nežádoucí účinky. Jedná se zejména o gastrointestinální příznaky, leukopenii a anemii. Ve srovnání s nežádoucími účinky systémového užívání glukokortikoidu,

azathioprinu nebo cyklosporinu se zdá, že mykofenolát má lepší poměr rizika a přínosu (17).

Methotrexát (MTX) a jeho podávání pacientům s AD je rovněž považováno za „off-label“ indikaci. K dispozici je málo studií, převážně na nevelkých souborech pacientů lišících se dávkováním i délkou léčby. Dávkování MTX u pacientů s AD je odvozeno od dávkování při léčbě psoriázy a pohybuje se mezi 7,5 a 25 mg týdně. 2018 byla publikovaná retrospektivní studie 41 pacientů se středně závažnou až závažnou AD. U 93 % pacientů došlo k zlepšení o více než 75 %, v 5 % případů bylo zlepšení větší než 50 %. Průměrná doba léčby byla 26 měsíců, nejčastějším nežádoucím efektem terapie bylo nevýznamné zvýšení transamináz (20 % případů), nauzea (12 % případů) a únava (7 % případů). Fibroscan provedený u 10 pacientů neprokázal v žádném z případů jaterní fibrózu (18). Retrospektivní studie na 32 dětských pacientech ve věku 3–18 let léčených nízkými dávkami MTX prokázala účinnost v 75 % případů. Průměrná doba léčby byla 14 měsíců. Nežádoucí účinky léčby byly minimální, u 4 pacientů se objevila nauzea a nesignifikantní elevace jaterních enzymů (19).

Terapie závažných forem AD interferonem gama (INF- γ) je zvažována jako alternativa ostatní systémové léčby AD v refrakterních případech. Hanifin a spolupracovníci provedli 12týdenní multicentrickou studii s 83 pacienty ve věku 2–65 let. Studie srovnávala INF- γ s placebem a topickými KS. V rameni s INF- γ došlo k 50% zlepšení projevů ve srovnání s placebem. INF- γ byl efektivní na eroze a erytém, nikoliv na infiltraci, suchost, svědění a lichenifikaci (20). Podání INF- γ je doprovázeno řadou nežádoucích účinků, které společně s vyšší cenou znamenají „off-label“ indikaci.

Uvedená systémová léčba je limitovaná nežádoucími účinky, případnými kontraindikacemi a ve většině případů „off label“ použitím. Proto současné studie věnující se léčbě AD se zaměřují na výzkum účinných biologických léčiv a malých molekul.

Prvním biologickým léčivem s prokázanou klinickou účinností v kontrolovaných prospektivních studiích a schváleným pro léčbu pacientů se středně závažnou až závažnou AD je dupilumab, humanizovaná monoklonální protilátka namířená proti receptoru – interleukinu 4 (IL 4), která inhibuje signální cestu nejen IL-4, ale i IL-13. V březnu 2017 Food and Drug Administration (FDA) schválila dupilumab pro léčbu středně závažné až závažné formy AD u dospělých,

kteří nedostatečně reagují na místní léčbu (21). Provedené studie uvádějí signifikantní zlepšení ve sledovaných skóre EASI o 48,9 %, pruritus o 35,2 %, BSA (body surface area) o 23,1 % a DLQI (index kvality života) o více než 4 body v 59,3 % případů (22). Doporučená iniciální dávka je 600 mg následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce. Nejčastěji uváděné nežádoucí účinky léčby jsou reakce v místě aplikace injekce, konjunktivitida, blefaritida, keratitida, případně infekce herpes simplex virem. Pokud nedojde k zlepšení po 16 týdnech léčby, je třeba zvážit ukončení léčby (23).

V současnosti probíhají další studie zaměřené na efekt blokujících protilátek proti celé řadě molekul Th2-lymfocyty zprostředkovaného zánětu. Použití řady dostupných biologik v „off label“ indikaci mělo na onemocnění a svědění pouze malý nebo žádný účinek. Jedná se zejména o použití protilátek proti tumor nekrotizujícímu faktoru α (TNF- α), jako jsou etanercept, adalimumab a infliximab. Léčba protilátkou proti IgE omalizumabem nevedla k zlepšení AD, nicméně v publikované studii z roku 2014 je zaznamenán přínos léčby omalizumabem u pacientů s těžkým ekzémem s neprokázanou mutací filagrinu, narozdíl od pacientů s přítomnou mutací filagrinu (24, 25).

Probíhající další studie hodnotí účinek protilátek proti interleukinu 6 (IL-6), CD20+ lymfocytům a interleukinu 12 a 23 (IL-12, IL-23) v léčbě AD.

Tocilizumab je protilátka proti receptoru pro IL-6 schválená pro léčbu revmatoidní artritidy. Aplikace této protilátky u pacientů s AD vedla k snížení skóre zánětu o více než 50 %, limitaci této terapie představuje rozvinutí bakteriální infekce u dvou ze tří pacientů (26).

Rituximab, monoklonální protilátka proti povrchovému receptoru CD20 blokující B-lymfocyty, se používá k léčbě B-buněčných malignit a autoimunitních onemocnění. Snížení počtu B-lymfocytů u pacientů se středně těžkou formou AD vedlo k podstatnému zlepšení kožního nálezu (27).

Ustekinumab, lidská monoklonální protilátka proti IL-12 a IL-23 schválená pro léčbu psoriázy, vedla podle několika kazuistických sdělení k zlepšení kožního nálezu u pacientů s AD (28). Probíhající studie zkoumají efekt léčby středně závažné až závažné AD.

Tralokinumab a lebrikizumab jsou protilátky namířené proti IL-13, které ve studiích léčby

průduškového astmatu vedly k podstatnému zmírnění obtíží (29). Z tohoto důvodu se nyní zkoumá případný efekt na projevy AD.

V klinických studiích je prověřován účinek blokady thymového stromálního lymfopoe-tinu (TLSP), jehož exprese je v atopické kůži zvýšená a podílí se na navození svědění (30). Další výzkum je zaměřen na protilátky blokující interleukin 31 (IL-31) nebo jeho receptor. IL-31 je cytokin tvořený Th2-lymfocyty, žírnými buňkami a keratinocyty. V kůži pacientů s atopickým ekzémem je zvýšeně exprimován a jeho sérové koncentrace korelují se závažností onemocnění (31).

Kromě imunosupresivní a biologické léčby probíhá výzkum terapie AD pomocí malých molekul cílených na definované struktury. Substance P, jejíž plazmatická koncentrace koreluje se závažností ekzému, je neurokinin uvolňovaný ze zakončení senzorických nervů. Probíhající studie zkoumají vliv blokace receptoru pro neurokinin na pruritus (32).

Perorální podávání apremilastu, inhibitoru fosfodiesterázy 4, schváleného k léčbě psoriázy, vede podle klinických studií k podstatnému zmírnění kožních zánětlivých projevů (33).

Účinek suplementace vitamínem D na projevy AD se jeví jako účinný spíše v populaci s vyš-

ším rizikem deficitu tohoto vitamínu, v běžné populaci se efekt této léčby neprokázal (34, 35).

Dlouhodobá perorální léčba azolovými antimykotiky vykazuje účinnost u pacientů s projevy AD v oblasti hlavy a krku. Předpokládá se, že kvasinky rodu *Malassezia* se účastní na patogenезi AD v uvedené oblasti, což vysvětluje efekt antimykotické léčby (36).

Léčba atopické dermatitidy je svízelná. Omezené možnosti systémové terapie středně závažné až závažné formy AD vyvíjejí tlak na výzkum nových léčiv, které by zkvalitnily péči o pacienty s tímto onemocněním. Výsledky řady probíhajících studií se jeví přinejmenším jako slibné.

LITERATURA

- Lachapelle JM, Maibach HI. Patch Testing and Prick Testing. A Practical Guide. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009: 195.
- Gilles S, Akdis C, Lauener R, et al. The role of environmental factors in allergy: A critical reappraisal. *Exp Dermatol*. 2018; 27(11): 1193–1200.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69: 868–887.
- Ferrer M, Sastre J, Jáuregui I, et al. Effect of antihistamine up-dosing in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(3): 34–39.
- Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0149028&tab=prices>.
- Brown MM, Chamlin SL, Smidt AC. Quality of life in pediatric dermatology. *Dermatol Clin*. 2013; 31(2): 211–221.
- Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105(2): 99–106.
- Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, et al. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the expert of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015; 32(4): 239–249.
- Schmutter M, Jiang YJ, Elias PM. Thematic review series: skin lipids. Peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptors in epidermal biology. *J Lipid Res*. 2008; 49(3): 499–509.
- Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, et al. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22(1): 73–82.
- Wollenberg A, Frank R, Kroth J, et al. Proactive therapy of atopic eczema – an evidence – based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7(2): 117–121.
- Čapková Š. Možnosti léčby chronické a chronicky recidivující atopické dermatitidy. *Farmakoterapie*. 2011; 7(Suppl. 2): 19–25.
- Záhejský J. Zevní dermatologická terapie a kosmetika. 1. vydání. Praha: Grada Publishing; 2006: 133.
- Mrowietz U, Klein CE, Reich K, et al. Cyclosporine therapy in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009; 7(5): 474–479.
- Bußmann C, Novak N. Systemic therapy of atopic dermatitis. *Allergol Select*. 2017; 1(1): 1–8.
- Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. 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(2): 327–349.
- Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F et al. Mycophenolate Mofetil is Effective in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Arch Dermatol*. 2001; 137(7): 870–873.
- Shah N, Alhusayen R, Walsh S, et al. Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Retrospective Study. *J Cutan Med Surg*. 2018; 22(5): 484–487.
- Deo M, Yung A, Hill S. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol*. 2014; 53(8): 1037–1041.
- Hanifin JM, Schneider LC, Leung DY, et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28(2 Pt 1): 189–197.
- Thibodeaux Q, Smith MP, Ly K, et al. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2019 Feb 20. doi: 10.1080/21645515.2019.1582403.
- Silverberg JL, Simpson EL, Ardeleanu M, et al. Dupilumab provides important clinical benefits to patients with atopic dermatitis who do not achieve clear or almost clear skin according to the Investigator's Global Assessment: a pooled analysis of data from 2 phase III trials. 2019 Feb 21. doi: 10.1111/bjd.17791.
- Dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222565&tab=texts>.
- Heil PM, Maurer D, Klein B, et al. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010; 8(12): 990–998.
- Hotze M, Baurecht H, Rodríguez E, et al. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type flaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy*. 2014; 69(1): 132–135.
- Navarini AA, French LE, Hofbauer GF. Interrupting IL-6 receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(5): 1128–1130.
- Sediva A, Kayserova J, Vernerova E, et al. Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(6): 122–128.
- Fernandez-Anton Martinez MC, Alfageme Roldan F, Ciudad Blanco C, et al. Ustekinumab in the treatment of severe atopic dermatitis: a preliminary report of our experience with 4 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(3): 213–224.
- Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for treatment of refractory asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20(1): 87–94.
- Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neuron to induces itch. *Cell*. 2013; 155(2): 285–295.
- Raap U, Wichmann K, Gehring M, et al. IL-31 significantly correlates with disease activity and Th2 cytokine levels in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23(3): 285–288.
- Ständer S, Siepmann D, Herrgott I, et al. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: a novel antipruritic strategy. *PLoS One*. 2010; 4(5): e10968.
- Samrao A, Berry TM, Goreski R, et al. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol*. 2012; 148(8): 890–897.
- Camargo CA Jr, Ganmaa D, Sidbury R, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(4): 831–835.
- Hata TR, Audish D, Kotol P, et al. A randomized controlled double-blind investigation of the effects of vitamin D dietary supplementation in subjects with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28(6): 781–789.
- 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. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71(3): 480–483.
- Kim JE, Kim HJ, Lew BL, et al. Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea (Part II): Systemic Treatment. *Ann Dermatol*. 2015; 27(5): 578–592.