

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTERIUM HIVATALOS LAPJA

TARTALOM

I. RÉSZ Személyi rész

II. RÉSZ Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

III. RÉSZ Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

6/2025. (II. 25.) BM rendelet a gyermekek táboroztatásá-
nak közegészségügyi feltételeiről..... 320

IV. RÉSZ Útmutatók

V. RÉSZ Közlemények

- A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve
az atópiás dermatitis terápiájáról..... 325
- A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve
a lázas állapot ellátásáról gyermekkorban 393
- A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ
közleménye orvostechnikai eszközök időszakos felül-
vizsgálatát végző szervezetek feljogosításáról 415

VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ Vegyes közlemények

Pályázati hirdetmény betölthető állásokra 426

IV. RÉSZ Útmutatók

V. RÉSZ Közlemények

A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve az atópiás dermatitis terápiájáról

Típusa:	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
Azonosító:	002265
Érvényesség időtartama:	a megjelenést követő 3 év

I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK

Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Bőr- és nemibetegségek Tagozat

Prof. Dr. Szegedi Andrea bőrgyógyász (bőr-, nemibetegségek és kozmetológia), klinikai immunológus és allergológus, elnök, társszerző

Fejlesztő munkacsoport tagjai:

Prof. Dr. Bata Zsuzsanna, bőrgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, társszerző

Dr. Gáspár Krisztián, bőrgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, kapcsolattartó, társszerző

Prof. Dr. Kemény Lajos, bőrgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, társszerző

Dr. Kinyó Ágnes, bőrgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, társszerző

Dr. Pónyai Györgyi, bőrgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, társszerző

Prof. Dr. Szalai Zsuzsanna, bőrgyógyász, csecsemő- és gyermekgyógyász, társszerző

Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):

1. Csecsemő- és gyermekgyógyászat Tagozat

Dr. Nagy Anikó, csecsemő- és gyermekgyógyász, gyermekszürgősségi orvostan szakorvosa, elnök, véleményező

2. Foglalkozás Orvostan Tagozat

Dr. Nagy Imre munkahigiéné, közegészségtan-járványtan szakorvosa, elnök, véleményező

3. Klinikai Immunológia és allergológia Tagozat

Prof. Dr. Kiss Emese belgyógyász, klinikai immunológus és allergológus, reumatológus, elnök, véleményező

4. Klinikai Szakpszichológia és pszichoterapeuta klinikai szakpszichológus Tagozat

Dr. Kovács Péter pszichoterápia, klinikai és mentálhigiéniai felnőtt szakpszichológus, elnök, véleményező

5. Gyermek alapellátás (házi gyermekorvostan, ifjúsági és iskolaorvoslás) Tagozat

Dr. Kovács Tamás csecsemő- és gyermekgyógyász, csecsemő- és gyermekkardiológus, neonatológus, elnök, véleményező

6. Háziorvostan Tagozat

Dr. Szabó János, háziorvostan szakorvos, foglalkozás-orvostan szakorvos, elnök, véleményező

„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”

„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok dokumentáltan egyetértenek.”

Betegszervezetek tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:

Nem került bevonásra.

Független szakértő(k):

Nem került bevonásra.

II. ELŐSZÓ

A bizonyítékokon alapuló szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott szakmai irányelvek tudományos vizsgálatok által igazoltan javítják az ellátás minőségét. A szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár a szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek a szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

III. HATÓKÖR

Egészségügyi kérdéskör:	atópiás dermatitisz terápiája
Ellátási folyamat szakasza(i):	megelőzés, terápia, kezelés, gondozás
Érintett ellátottak köre:	atópiás dermatitiszben szenvedő gyermekek és felnőttek
Érintett ellátók köre:	
Szakterület:	0109 allergológia és klinikai immunológia 0500 csecsemő- és gyermekgyógyászat 0800 bőr-, és nemibeteg-ellátás 6301 háziiorvosi ellátás 6302 házi gyermekorvosi ellátás 6303 felnőtt és gyermek (vegyes) háziiorvosi ellátás
Ellátási forma:	A1 alapellátás, alapellátás J1 járóbeteg-szakellátás, -szakrendelés F1 fekvőbeteg-szakellátás, aktív fekvőbeteg-ellátás
Progresszivitási szint:	I., II., III. szint
Egyéb specifikáció:	Nincs.

IV. MEGHATÁROZÁSOK**1. Fogalmak**

Allergia: az egyébként ártalmatlan, idegen antigénnel (allergénnel) szemben fellépő, immunológiai mechanizmussal (antitestek és/vagy sejtek által) közvetített azonnali, vagy krónikus gyulladásos *válaszreakció*, melynek hátterében az immunrendszer genetikailag meghatározott eltérése áll. A folyamat alapját képező gyulladás lokális vagy szisztémás funkciózavart okoz. A lokális allergiás reakció leggyakrabban a bőrön, a nyálkahártyákon (konjunktíva, alsó és felső légutak, gasztrointesztinális traktus) okoz tüneteket, de egyszerre több szervet is érinthet.

Allergén: olyan antigén – fehérjék vagy glikoproteinek – amelyek a szervezettel történő első találkozás során IgE termelést indukálnak (szenzitizáció). Az allergénnel történő következő találkozás klinikai tüneteket okozó allergiás reakciót vált ki.

Atópiás dermatitisz (AD): veleszületett atópiás hajlam alapján kifejlődő, multifaktoriális úton öröklődő, gyakori, viszketéssel, száraz bőrrel járó, recidiváló, idült bőrgyulladás, amelyben a genetikai hajlam mellett immunregulációs eltérések és az epidermális barrier funkció károsodása egyaránt szerepet játszanak. A betegség lefolyását, fellángolását számos külső és belső tényező befolyásolja: hormonális, emocionális, éghajlati tényezők, infekciók, inhalatív allergének, kontakt allergének, bizonyos élelmiszerek.

EuroGuiDerm: Európai Dermatológiai Fórum (EDF) által különböző betegségekre létrehozott klinikai, diagnosztikai, terápiás irányelvek.

Irányelv: útmutató bármely súlyosságú és korcsoportú AD beteg ellátásához és kezeléséhez. Az irányelv céljai ajánlások és kezelési algoritmusok létrehozása AD helyi kezelésére, fototerápiájára, szisztémás kezeléseire vonatkozóan, továbbá terhesség esetén, valamint allergiás és egyéb társbetegségek megjelenésekor, a legfrissebb bizonyítékok alapján.

Speciális fogalmak

Akut fellángolás: Az AD 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”).

Allergén immunterápia: az allergiás betegségek oki terápiája, amelynek során a tüneteket kiváltó allergénre adott immunválaszt változtatjuk meg azáltal, hogy toleranciát építünk fel a betegben az adott allergénnel szemben.

Anafilaxia: akutan jelentkező, több szervrendszert érintő, szisztémás tünetekkel járó, potenciálisan életet veszélyeztető túlérzékenységi reakció.

Asztma: Az asztma heterogén betegség, amelyet rendszerint légúti gyulladás jellemez. A kórtörténetben a légúti tünetek időbeli és intenzitásbeli variabilitást mutatnak. A tünetek hátterében változó kilégzési áramláskorlátozottság áll.

DLQI (dermatology life quality index): bőrgyógyászati életminőségi index, mely egy 10 kérdéses kérdőív során értékeli a betegségterhet, ahol a max 30 pontból a beteg által jelölt 10 pont feletti érték nagyfokú betegségterhet jelent.

EASI (ekzema area and severity index): a betegség súlyosságát értékelő, a kezelőorvos által alkalmazott semi-objektív mérőrendszer, ahol a betegségnek az egyes anatómiai területeken való kiterjedése mellett a vizsgálóorvos értékeli a klinikai tünetek, plakkok erythemáját, infiltrációját, az excoriáció és a lichenifikáció mértékét. Egy matematikai képlet segítségével kiszámított EASI összértéke 72 lehet. A betegeknek EASI 7 felett közép súlyos, EASI 16 felett súlyos AD-ről beszélhetünk.

Emolliens: vivőanyag típusú anyagokkal készült, hatóanyagot nem tartalmazó lokális készítmény.

Emolliens-plus: vivőanyag típusú anyagokkal készült, nem gyógyszeranyagnak minősülő hatóanyaggal kiegészített lokális készítmény.

Fenntartó kezelés: Helyi, vagy szisztémás kezelés több hónapig tartó rendszeres, általában napi alkalmazása (ellentétben az „akut beavatkozással”).

Fingertip-unit (FTU): ujjbegynyi egység. Mérése: a beteg mutatóujjának végpercére a hatóanyagot tartalmazó topikális készítmény tubusából kinyomott, kb. 0,5 g-nyi mennyiség, mely 2 tenyérnyi bőrfelületet érintő tünetekre egyenletesen, elegendően elosztható.

Hosszú távú beavatkozás: Klinikai vizsgálatokban 16 hetesnél hosszabb kezelésre vonatkozik.

Rövid távú beavatkozás: Klinikai vizsgálatokban legfeljebb 16 hetes kezelésre vonatkozik.

Reaktív kezelés: A betegség súlyosságában bekövetkező, szemmel látható változaskor – különösen a betegség fellángolásaira – indított kezdő, vagy módosított kezelés (ellentétben a „proaktív” kezeléssel).

Proaktív kezelés: A korábban tünetes bőr intermittáló (jellemzően heti kétszeri) gyulladáscsökkentő kezelése a tünetes és tünetmentes bőr folyamatos, emollienssel végzett kezelése kiegészítéseként (ellentétben a „reaktív” kezeléssel).

Remisszió/Kontroll: Az AD jeleinek és tüneteinek kielégítő mérséklése biztonságos, hosszú távú gyulladáscsökkentő kezelés során.

SCORAD: az atópiás dermatitis mértékének és súlyosságának felmérésére használt klinikai eszköz. Használható a kezelés előtt és után annak megállapítására, hogy a kezelés hatékony volt-e. Előnye, hogy nemcsak a bőrtünetek kiterjedését, hanem a szubjektív tüneteket is értékeli.

Teljes remisszió: Az AD jeleinek és tüneteinek megszűnése gyulladáscsökkentő kezelés alkalmazása nélkül.

2. Rövidítések

6-MP: 6-merkaptopurin

Abro: abrocitinib

AD: atópiás dermatitis

AEP: terhességi atópiás eruptio

AHPT: autológ nagy molekulatömegű plazmafehérjefrakció-terápia

AIGT :	autológ immunglobulin-terápia
AIT:	allergén immunterápia
APT:	atopy patch teszt (atópiás epicutan teszt)
AR:	allergiás rhinitis / rhinoconjunctivitis
AZA:	azatioprin
Bari:	baricitinib
BSA:	body surface area (testfelület)
CHM:	kinai gyógynövényes medicina
CO:	szén-monoxid
CyA:	ciclosporin
DLQI:	dermatology life quality index / bőrgyógyászati életminőségi index
Dupi:	dupilumab
EASI:	ekzema area and severity index / ekcéma kiterjedés és súlyossági index
EC:	ekzema coxsackium
EH:	ekzema herpeticum
EMA:	Európai Gyógyszerügynökség
EU:	Európai Unió
EV:	ekzema vaccinatum
FTU :	finger tip unit / ujjbegnyi egység
HD:	magas dózis
HDM:	háziporatká (house dust mite)
HSV:	herpes simplex vírus
H4R:	hisztamin-4-receptor
IGA:	vizsgálóorvos teljes betegség értékelése
IgE:	immunglobulin E
JAK:	Janus-kináz
LA:	likokalkon A
LDL:	alacsony denzitású lipoprotein
mAb:	monoklonális antitest
MCV:	molluscum contagiosum vírus
MD:	közepes dózis
MMF:	mikofenolát mofetil
MTX:	metotrexát
NB-UVB:	narrow band ultraviolet B / keskeny hullámsávú ultraibolya B
NRS:	numerikus értékelő skála
PDE-4:	foszfodiészteráz-4
PIIINP:	prokollagén-III N-terminális propeptid
POEM:	patient oriented eczema measure (beteg általi ekcémaértékelés)
PUVA:	Psoralen-ultraibolya A
QoL:	quality of life / életminőség
Q2W:	kéthetente
RCT:	randomizált kontrollált vizsgálat
SA:	Staphylococcus aureus
SCORAD:	acoring atopic dermatitis
SCIT:	subcutan immunterápia
SCS:	szisztémás kortikoszteroid
SLIT :	sublingualis immunterápia
SPT:	prick teszt
SSRI:	szelektív szerotoninújrafelvétel-gátló
STAT:	szignál transzducer és transzkripció aktivátor
Tbc:	tuberculosis
TCI :	topical calcineurin inhibitor / helyi calcineurin gátló
TEWL:	transzepidermális vízvesztés
TPE:	terápiás betegegyüttműködési program

TPMT:	tiopurin-S-metiltranszferáz
Upa:	upadacitinib
UV:	ultraibolya
VZV:	varicella zoster vírus

3. Bizonyítékok szintje

A Wollenberg és munkatársai által készített összefoglalóban jelzett szisztematikus áttekintést használtuk és vettük át a bizonyítékok alapjául, és a bizonyíték-döntéshozatal is eszerint történt [1]. A bizonyítékokon alapuló ajánlások mellett, amennyiben elérhető volt, feltüntettük a bizonyíték minőségét placebohoz viszonyítva. A bizonyíték minőségének értékelése alapján négy fokozat különböztethető meg (1. táblázat GRADE kézikönyv [2]).

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

Közepes: mérsékeltlen 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.

4. Ajánlások rangsorolása

Az ajánlások megfogalmazását standardizálták (a GRADE munkacsoport javaslatának megfelelően) (1. táblázat) [3].

Az ajánlások megfogalmazása [1]

1. táblázat. A szakmai ajánlások erősségének standardizált csoportjai [3].

Erősség	Megfogalmazás	Szimbólumok	Mit értünk alatta?
Egy beavatkozás alkalmazása mellett szóló erős ajánlás	„Ajánlott, hogy...”	↑↑	Meggyőződésünk, hogy minden vagy szinte minden tájékoztatott személy a szóban forgó döntést hozná.
Egy beavatkozás alkalmazása mellett szóló gyenge ajánlás, javaslat	„Javasolt, 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 lehet 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, javaslat	„Nem javasolt, 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	„Nem ajánlott, hogy...”	↓↓	Meggyőződésünk, hogy minden vagy szinte minden tájékoztatott személy elvetné a szóban forgó beavatkozás alkalmazását.

Az irányelvben az ajánlások szövege mellett egy vagy több nyíl és a színek illusztrálják az egyes ajánlások irányát és erősségét. Valamennyi szisztémás gyógyszer esetében feltüntettük az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) szerinti adagolást. Továbbá lehetőség szerint jeleztük a bizonyíték erősségét is.

Az ajánlások/javaslatok betartásának kötelezősége a megfogalmazásban és a szavak használatában tükröződik: „ajánlott”, „javasolt”, „nem javasolt”, „nem ajánlott”. Egyes esetekben a kellő bizonyítékok hiányában nem lehet érdemi állásfoglalást tenni (semleges).

V. BEVEZETÉS

1. A témakör hazai helyzete, a betegség gyakorisága, jellemzői (témaválasztás indokolása)

Az atópiás dermatitis (AD) az egyik leggyakoribb krónikus, gyulladásos, nem fertőző, rendszeresen visszatérő relapsusokat mutató bőrbetegség, mely gyakorisága földrajzi területektől függően eltérő, a gyermekek közt 15–25%, felnőttek közt 2–10% lehet [4].

A betegség sokkal gyakoribb a gyermek, mint a felnőtt korosztályban. A kórkép dinamikáját vizsgálva megfigyelhető, hogy az érintett gyermekek felében az első 6 hónapban, és 90%-ában 5 éves kor előtt kezdődik a betegség. Az AD lefolyásában észlelhető az a tendencia, hogy a betegek mintegy 60–70%-a 20 éves korra „kinövi” a betegséget, teljesen tünetmentessé válik. A betegek csaknem harmadában azonban felnőtt korban is perzisztálnak a tünetek, illetve előfordulhatnak felnőtt korban kezdődő formák is (adult és late-adult kezdettel). Emellett fontos megfigyelés még az AD gyakori együttes előfordulása asztmával és allergiás szénanáthával. Ezt támasztja alá az úgynevezett „atópiás menetelés” jelensége, ahol a csecsemőkori AD mellett a betegség természetes progressziójaként a súlyos bőrbetegség felében alakulhat ki asztma, majd később allergiás szénanátha is [4].

Az AD leírásáról, jellemzőiről elsősorban gyermekkorban végzett kutatások eredményeiből értesülhetünk, azonban egyre inkább az érdeklődés középpontjába kerül a felnőttkori AD is [5, 6]. A betegség gyakorisága gyermekkorban a XX. század közepétől folyamatosan nő a fejlett társadalmakban, de az eloszlása a földrajzi területek és az életkor függvényében nagy különbségeket mutathat. A kilencvenes években a 6–7 évesek között Európában 5–16% közti gyakoriságot írtak le, míg a 13–14 évesek között ez 1–17% volt. Egy évtizeddel később a 13–14 éveseknél a korábban magas prevalenciát mutató országokban a növekedés megállt, sőt csökkent, míg a fejlődő országokban nőtt a prevalencia. Emellett a 6–7 éves korosztályban minden földrajzi területen tovább nőtt a prevalencia. A földrajzi eltérések még egy országon belül is megjelenhetnek (például: az Egyesült Államokban), ami az exogén környezeti faktorok szerepét erősíti a betegség kialakulásának hátterében [4].

Magyarországon egy 2006-os felmérés szerint egy 1200 fős kelet-magyarországi populációban mérve a 19 év alatti korosztályban az AD prevalenciája 17% volt [7].

Bár az AD elsősorban a gyermekpopulációt érintő betegség, a felnőttkori esetek gyakorisága sem elhanyagolható. Ezt epidemiológiai adatok is alátámasztják, habár átfogó vizsgálatok a felnőtt populáció tekintetében csak az elmúlt 2 évtizedben történtek. A felnőttkori AD prevalenciájának viszonylatában csak limitált és igen nagy szórást mutató epidemiológiai eredményekkel rendelkezünk (az eltérések hátterben álló kirívó magyarázatok lehetnek például a felnőttkor eltérő definíciója, a betegség diagnosztizálásában használt eltérő klinikai kritériumrendszerek, a nagyfokú etnikai változatosság, a jelentősen különböző vizsgált célpopulációk). A gyermekkorban magas adatokhoz képest a felnőtt lakosságban a betegség prevalenciája alacsonyabb (2–10%; átlag 1–3%), mégis az elmúlt évtizedekben növekvő tendenciát mutat, melynek magyarázata lehet, hogy a gyermekpopuláció növekvő prevalencia adatai az évek előrehaladásával a felnőtt generáció eredményeiben is megjelennek [4–6]. A gyermekkorban induló, és felnőttkorra is perzisztáló formára hajlamosító tényezők a pozitív atópiás családi anamnézis, a korai betegségkezdés, a súlyos gyermekkorban klinikai forma, a fényérzékenységgel kísért I-es és II-es bőrtípus, egyéb allergiás szenzitizáció és atópiás komorbiditás jelenléte. A felnőttkorban kezdődő formában általában 20–40 évesen jelentkeznek a tünetek, de akár 70 éves kor felett is indulhat a betegség. A tág életkori kialakulási periódus hátterében álló pontos magyarázatot nem ismerjük.

Az AD súlyosságának értékelésében alkalmazható objektív számértékek a betegség testfelületi kiterjedése (BSA), az EASI (ekzema area and severity index), a SCORAD (scoring atopic dermatitis) és a DLQI (bőrgyógyászati életminőségi index). A betegség kezelésében oki terápiák nem érhetők el, de a tüneti terápiák már a súlyosságtól függetlenül is, minden forma esetében elengedhetetlenek. Amennyiben a betegség középsúlyos-súlyos formát mutat (EASI $\geq$ 7; SCORAD $\geq$ 35), a betegeknek a helyi kezelés mellett szisztémás terápia indítása is szóba jön.

A European Dermatology Forum által létrehozott klinikai terápiás guideline-ka a gyakorló bőrgyógyászok, alapellátásban dolgozó szakemberek, allergológusok, és a betegek számára ismerteti a betegség eltérő megjelenésében alkalmazható terápiás lehetőségeket [1, 8, 9].

2. Felhasználói célcsoport

Az egészségügyi szakmai irányelv célja, hogy segítséget nyújtson az atópiás dermatitisben szenvedő betegek, gyermekek és felnőttek ellátásában kompetens szakembereknek, továbbá, hogy a betegek országszerte egységes, a legújabb tudományos bizonyítékoknak megfelelő terápiás ellátásban részesülhessenek. Az egészségügyi szakmai

irányelvek útmutatásai alapján végzett kezelés költségkímélő, a korszerű terápiával az AD betegek jelentős hányadában a megfelelő klinikai kontroll elérhető és hosszú távon fenntartható. A folyamatos, adekvát kezelés mellett a betegek életminősége jelentősen javul, hamarabb visszakérülnek a tanulás, illetve munka világába.

Konkrét cél:

- a megfelelő AD kontroll elérése,
- csökkenjen a súlyosabb AD tünetek miatt kórházi kezelésre szoruló betegek száma,
- az állapotrosszabbodás megelőzhető legyen,
- csökkenjen az AD miatti táppénzes napok (iskolai hiányzás, munkahelyi hiányzás) száma,
- a betegek életminősége javuljon.

3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel

Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:

Hazai egészségügyi szakmai irányelv korábban nem volt a témában.

Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

Tudományos szervezet:	European Dermatology Forum
Cím:	Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al.: European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy.
Megjelenés adatai:	J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36(9):1409-31.
Elérhetőség:	DOI: 10.1111/jdv.18345
Tudományos szervezet:	European Dermatology Forum
Cím:	Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al.: European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations.
Megjelenés adatai:	J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36(11):1904-26.
Elérhetőség:	DOI: 10.1111/jdv.18429
Tudományos szervezet:	European Dermatology Forum
Cím:	Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al.: First update of the living European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema.
Megjelenés adatai:	J Eur Acad Dermatol Venereol 2023; Jun 16 online ahead of print
Elérhetőség:	DOI: 10.1111/jdv.19269

Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvel.

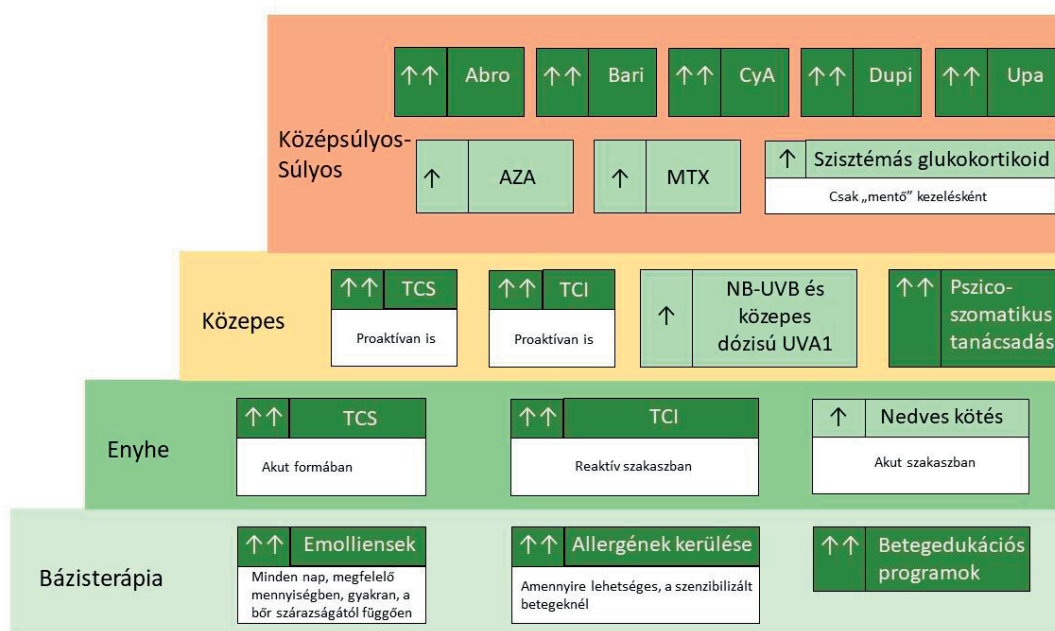
VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE

VI.1. Általános ajánlások terápiás AD-ben

Ajánlás1

Atópiás dermatitis betegségében szenvedő felnőttek ajánlott lépcsőzetes ellátási terve (1. ábra), mely a hazánkban jelenleg elérhető kezelési lehetőségeket és készítményeket tartalmazza (ábra módosítva, hazai állapotokra áthelyezve a [1] alapján) (erős ajánlás) [1]

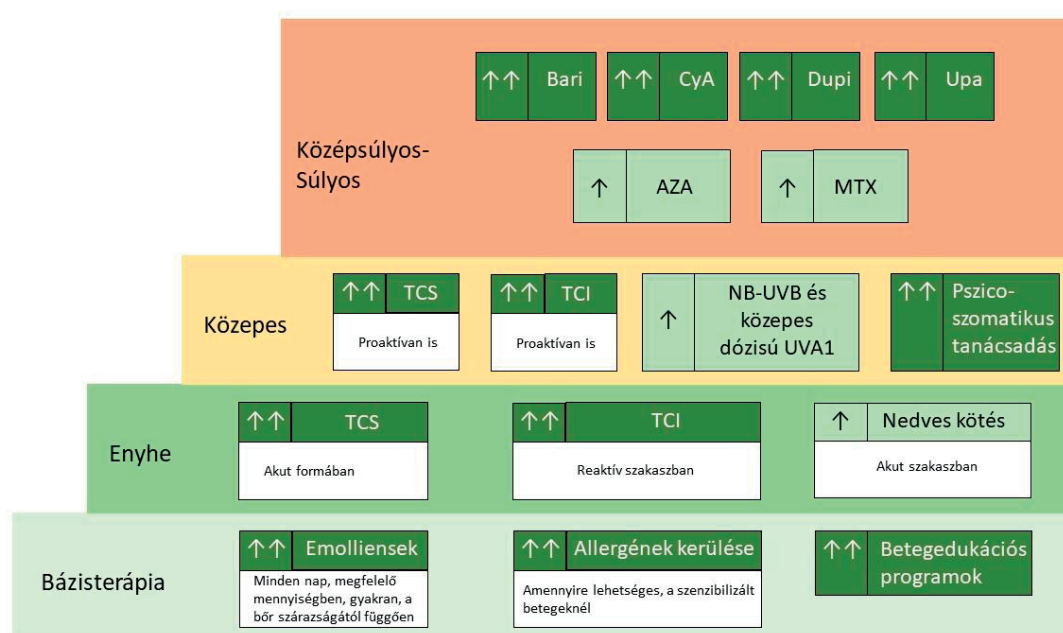
1. ábra. Felnőtt AD betegek lépcsőzetes kezelési terve. ↑↑ (sötétzöld) egy beavatkozás alkalmazása mellett szóló erős ajánlás / ↑ (halványzöld) egy beavatkozás alkalmazása mellett szóló gyenge ajánlás. A betegség súlyossága, az akut, a reaktív és a proaktív fogalmak meghatározását lásd fentebb a IV. és V. pontok alatt. 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. [1]



Ajánlás2

Atópiás dermatitisszel érintett gyermekek és serdülők ajánlott lépcsőzetes ellátási terve (2. ábra), mely a hazánkban jelenleg elérhető kezelési lehetőségeket és készítményeket tartalmazza (ábra módosítva, hazai állapotokra áthelyezve a [1] alapján) (erős ajánlás) [1]

2. ábra. Gyermekek/serdülő AD betegek lépcsőzetes kezelési terve. ↑↑ (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 fentebb a IV. és V. pontok alatt. AZA: azatioprin; CyA: ciklosporin; Dupi: dupilumab; MTX: metotrexát; TCI: topikális kalcineurin-inhibitorok; TCS: topikális kortikoszteroidok; Upa: upadacitinib; UVA1: ultraibolya-A1; NB-UVB: keskeny hullámsávú ultraibolya B. [1]



Ajánlás3

Hazánkban használható szisztémás gyógyszerek ajánlása olyan felnőtt AD betegeknek (2. táblázat), akik alkalmasak szisztémás kezelésre (táblázat módosítva, hazai állapotokra áthelyezve a [1] alapján) (erős ajánlás). [1]

2. táblázat Hazánkban használható szisztémás gyógyszerek ajánlása felnőtt AD esetén. ¹Gyógyszer Alkalmazási Előírás ²szakértői tapasztalat, ↑: emelkedés, LDL: alacsony denzitású lipoprotein, PIIINP: prokollagén-III N-terminális propeptid, TPMT: tiopurin-S-metiltranszferáz [1]

	Hagyományos szisztémás kezelések			Biológiai szer	JAK-inhibitorok		„Mentő” kezelés
	Ciklosporin	Meto-trexát	Aza-tioprin	Dupilumab	Abrocitinib, Baricitinib	Upadacitinib	Szisztémás kortiko-szteroid
Ajánlás	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑	↑
Felnőtt adag¹	≥16 éveseknek engedélyezett. Szokásos adagolás felnőtt: 2,5–5 mg/ttkg naponta két részre osztva	off-label alkalmazás; gyakori adagolása felnőttek esetén: kezdő dózis: 5–15 mg/hét; maximum dózis: 25 mg/hét	off-label alkalmazás; gyakori adagolás felnőttek esetén: 1–3 mg/ttkg naponta	≥0,5 éveseknek engedélyezett; felnőttek: kezdő dózis 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg Q2W	felnőtteknek engedélyezett; adagolása: napi 200mg (Abro), ill. 4 mg (Bari), lehetséges napi 100 mg-ra (Abro), ill. 2 mg-ra (Bari) csökkenteni a kezelésre adott válasz ismeretében. Baricitinib 2 éves kortól törzskönyvezett	≥12 éveseknek engedélyezett; adagolás felnőtteknél: napi 15 vagy 30 mg; ≥65 éveseknél javasolható: napi 15 mg	engedélyezett felnőttek és gyermekek számára; legnagyobb dózis: 1 mg/ttkg naponta
Válasz kialakulásának ideje (hét)²	1–2	8–12	8–12	1–6	1–2	1–2	1–2
Relap-szusig eltelt idő (hét)²	<2	>12	>12	>8	<2	<2	<2
Monitorozás	teljes vérkép, vese- és májprofil, vérnyomás	teljes vérkép, vese- és májprofil, PIIINP ha elérhető, krónikus fertőzések irányába szűrés	teljes vérkép, vese- és máj-funkció, TPMT-aktivitás ha elérhető, fertőzések irányába szűrés	nem szükséges	teljes vérkép, lipidprofil, májprofil	teljes vérkép, lipidprofil, májprofil	nem szükséges rövid távon; de vércukorszint és mellékvese-szuppresszió vizsgálata nagy dózisok, hosszú távú kezelés esetén
Leggyakoribb nemkívánatos esemény	szérum kreatinin szint ↑, vérnyomás ↑	hányinger, kimerültség, májenzim ↑, mielotoxicitás	gyomor-bél zavarok, idioszinkráziás reakciók és hepato-myelo-toxicitás	kötőhártyagyulladás, felső légúti fertőzések	fejfájás, emelkedett LDL-koleszterin-szint, felső légúti fertőzések, akne	felső légúti fertőzések, akne	bőratrófia, hízás, alvászavar, hangulati változások, cukor-betegség, peptikus fekélyek, gastritis, osteoporosis

Ajánlás4

Hazánkban használható szisztémás gyógyszerek általános ajánlása speciális AD betegpopulációkban (3. táblázat) (táblázat módosítva, hazai állapotokra áthelyezve a [1] alapján) (erős ajánlás) [1]

3. táblázat. Hazánkban használható szisztémás gyógyszerek ajánlása speciális AD populációkban. ↑↑ (sötétzöld) egy beavatkozás alkalmazása mellett szóló erős ajánlás / ↑ (halványzöld) egy beavatkozás alkalmazása mellett szóló gyenge ajánlás. ↓↓ (vörös) egy beavatkozás alkalmazása ellen szóló erős ajánlás / ↓ (rózsaszín) egy beavatkozás alkalmazása ellen szóló gyenge ajánlás. AZA: azatioprin; CyA: ciklosporin; Dupi: dupilumab; MTX: metotrexát; TCI: topikális kalcineurin-inhibitorok; TCS: topikális kortikoszteroidok; Upa: upadacitinib; UVA1: ultraibolya-A1; NB-UVB: keskeny hullámsávú ultraibolya B. [1]

	Hagyományos szisztémás kezelések			Biológiai szerek	JAK-inhibitorok			„Mentő” kezelés
	Ciklosporin	Metotrexát	Azatioprin	Dupilumab	Abrocitinib	Baricitinib	Upadacitinib	Szisztémás kortikoszteroidok
Gyermekek és serdülők	↑↑	↑	↑	↑↑			↑↑	
Adag gyermekek számára	≥16 éveseknek engedélyezett. Adagolás: 2,5-5 mg/ttkg naponta két részre osztott dózisban	Indikáción túli; Adagolás: 0,3-0,4 mg/ttkg hetente	Indikáción túli; Adagolás: 1-3 mg/ttkg naponta	6 hó – 5 éves kor: 5 kg-tól <15 kg-ig, kezdő adag 200 mg sc. az 1. napon, majd 200 mg Q4W; 6 hó – 5 éves kor: 15 kg-tól <30 kg-ig, kezdő adag 300 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg Q4W; 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 túli	Indikáción túli	engedélyezett ≥12 éveseknek; 12–17 éves kor (≥30 ttkg): napi 15 mg	Engedélyezett gyermekeknek; legnagyobb adagolás: 1 mg/ttkg naponta
Terhesség (szisztémás kezelés esetén)	↑	↓↓	↑	0	↓↓	↓↓	↓↓	↑ prednizolon (napi 0,5 mg/ttkg) csak „mentő” kezelésre
Szoptatás	↓	↓	↓	0	↓	↓	↓	↑ prednizolon (napi 0,5 mg/ttkg) csak „mentő” kezelésre

Ajánlás5

Hazánkban használható lokális szerek (4. táblázat) általános ajánlái AD kezelésére (táblázat módosítva, hazai állapotokra áthelyezve a [1] alapján) (erős ajánlás) [1]

4. táblázat. Hazánkban használható lokális AD szerek.¹ Nem engedélyezett, indikáción túli alkalmazás² Engedélyezett alkalmazás [1]

Általános ajánlás	TCS 11		TCI 11	
	I. és II. osztályú TCS	III. és IV. osztályú TCS	Takrolimusz 0,1% Takrolimusz 0,03%	Pimekrolimusz 1%
Részletesen a későbbi ajánlásokban	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	akut fellángolás; hosszú távú proaktív kezelés; különösen az arcon, a hajlatokban, az anogenitalis területen	akut fellángolás; különösen az arcon, a hajlatokban, az anogenitalis területen
Legfontosabb mellékhatások	bőratrófia telangiectasia striae distensae ecchymosis hypertrichosis perioralis dermatitis	bőratrófia telangiectasia striae distensae ecchymosis hypertrichosis perioralis dermatitis kortikoszteroidfüggőség-szindróma mellékvesefunkció-depresszió	alkalmazásakor kezdetben melegségérzet, bizsergő vagy égő érzés	alkalmazásakor kezdetben melegségérzet, bizsergő vagy égő érzés
	a II. és III. osztályú TCS-k proaktív kezelésben történő alkalmazása indikáción túli		proaktív kezelésben történő alkalmazása indikáció szerinti	proaktív kezelésre nem alkalmas
Különleges megfontolások				
Alkalmas ≥2 – <16 éves gyermekeknek	igen	igen	igen (0,03%) ²	igen ²
Alkalmas csecsemőknek és kisgyermekeknek 2 éves kor alatt	igen	szakorvos felügyelete mellett	igen (0,03%) ¹	igen ¹
Alkalmas terhesség alatt	igen	igen	igen (0,03% és 0,1%) ¹	igen ¹
Alkalmas szoptatás alatt	igen	igen	igen (0,03% és 0,1%) ¹	igen ¹
Alkalmas viszketésre	igen	igen	igen (0,03% és 0,1%)	igen

Ajánlás6

Az egészségügyi szakembereknek ajánlott a beteget teljes személyként kezelni. Nem csupán a bőrére kell gondolni, de a bőrbetegség életminőségre gyakorolt terheit is vizsgálni kell. (erős ajánlás) [10]

Az AD betegségterhe nem pusztán a bőrtüneteket jelenti, hanem általánosságban a betegek/gondozók, az élettársak, a családtagok stb. életvitelét is befolyásolja. Mint fájdalmas és frusztráló állapot, az AD az élet minden területére hatással van az alvástól a kapcsolatokig, a munkavégzésig/tanulásig és a társas tevékenységeig. Emellett az állapot kedvezőtlenül befolyásolja az önértékelést és a pszichés jóllétet is, ami szorongáshoz és depresszióhoz vezethet. Ezért a teljes betegségterhet figyelembe kell venni az enyhétől a súlyos állapotig terjedő AD-ben szenvedő betegek kezelésében, anélkül, hogy bírálánánk a páciens betegséggel kapcsolatos személyes tapasztalatait [10]. A betegségteher általános felmérésére javasoljuk a bőrgyógyászati életminőségi index (DLQI) alkalmazását a betegeknek, ahol 10 pont feletti érték nagymértékű betegségterhet, így a közép-súlyos-súlyos betegség állapotát jelenti.

Ajánlás7

Az egészségügyi szolgáltatók (szakorvosok) számára ajánlott beteggel a közös döntéshozatal elvének alkalmazása, vagyis beszéljék át a beteggel a meggyőződéseit, életmódját és preferenciáit, amikor/mielőtt kiválasztanak egy kezelési tervet. (erős ajánlás) [11]

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 jöhető kezelési módokkal kapcsolatos mély meggyőződéseinek ismerete adja, még nagyobb mértékben javul a terápiakövetés (compliance). Ez összhangban van a bizonyítékokon alapuló orvoslás Sackett és munkatársai által alkotott definíciójával [11]. A folyamat alapja a megfelelő kommunikáció a betegekkel, mely feltételezi a folyamatos, mély betegedukáció beépítését a mindennapi terápiás menedzsmentbe.

Ajánlás8

A társbetegségekben is szenvedő betegeket multidiszciplináris egészségügyi csapat lássa el. (erős ajánlás) [1]

Az AD atópiás jellege miatt gyakran fordulnak elő társbetegségek, például élelmiszer allergiák, allergiás rhinokonjunktivitis és asztma, amelyek szintén hatással lehetnek a beteg fizikai, érzelmi és társasági életére. Emellett az AD mélyre hatóan befolyásolhatja a beteg pszichológiai jóllétét, amely miatt szakorvosi beavatkozás szükséges lehet. Bár az esetek többségében az AD 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, megegyezően alapuló, ellentmondó tanácsoktól mentes kezelési terv, valamint az AD és társbetegségei minden aspektusának jobb kontrollja. Mindezek eredményeként várhatóan javul a bőr állapotának súlyossága, a kezelési fegyelem, az alvás és az általános életminőség [12].

Ajánlás9

Az egészségügyi szolgáltatók fordítsanak időt, oktatási lehetőséget és erőforrásokat arra, hogy a betegeket/gondozókat laikusok számára érthető nyelvezetet használva felvilágosítsák az állapotuk kezeléséről és ellátásáról. (erős ajánlás) [1]

Az AD bázisterápiájának részét képezi a jól meghatározott lokális kezelések rendszeres alkalmazása, valamint egyéb stratégiák alkalmazása, mint például: a kiváltó ingerek kerülése. A betegség egyéni és összetett jellege miatt az egészségügyi szolgáltatóknak megfelelő erőforrásokkal kell rendelkezniük ahhoz, hogy megtaníthassák a betegeket/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.

Ajánlás10

A betegek/gondozók részesüljenek és rendelkezzenek a megfelelő ismerettel, erőforrásokkal és támogatással ahhoz, hogy az AD-t otthon is kezelhessék, és hogy leküzdhessék annak az életvitel megváltozására gyakorolt hatását. (erős ajánlás) [1]

Ahogy arra már rámutattunk, az AD kezelése munkaigényes, összetett és nemegyszer a beteg számára komplikált lehet; az AD sikeres egyéni kezeléséhez a betegeket/gondozóknak személyre szabott oktatásra, útmutatásra és folyamatos támogatásra van szükségük egészségügyi szolgáltatóktól és beteghálózatoktól. Mivel az AD egész életen

át fennállhat és időről időre súlyos fellángolások következhetnek be, emiatt 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 az, hogy agresszívebb kezeléseket kelljen igénybe venni vagy szakorvosi ellátásba kelljen utalni a beteget [14].

Ajánlás11

A betegek hozzáférhessenek minden elérhető kezeléshez, és ezek a kezelések anyagiilag megfizethetők és a gyakorlatban alkalmazhatók legyenek a számukra. (erős ajánlás) [15]

Az AD 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, mely bár alkalmazható, nem feltétlenül gyakorlatias a velejáró terhek miatt (sok kórházi vizit). Az újonnan elérhető szisztémás kezelések nagy reményt adnak a súlyos AD betegeknek, viszont nem minden esetben hozzáférhetők. Költséghatékony kezeléseknek rendelkezésre kell állniuk gyakorlati módon minden betegnek, akinek előnyös lehet az alkalmazásuk. A betegek/gondozók számára az AD kezelésével és ellátásával járó költségekbe beletartozik a nem támogatott kezelések (például: emolliensek néhány országban) megvásárlása, a kiváltó ingerek elkerülésének többletköltségei (különleges kozmetikumok, ruházat, ágynemű, étrend stb.) és az oktatás, vagy a beteg 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.

Ajánlás12–14 – a tisztálkodás és fürdés tekintetében [1]

Ajánlás12

Kímélő tisztálkodás és mosakodás ajánlott az AD betegek számára, különös tekintettel az akut gyulladásos vagy felülfertőzött bőrre. (erős ajánlás)

Ajánlás13

Az AD betegeknek ajánlott, hogy közepesen meleg vízben, rövid ideig mosakodjanak. (javaslat)

Ajánlás14

Lúgos szappan alkalmazása AD betegeknek nem javasolt. (javaslat)

Az epidermális barrierfunkció zavara, amely klinikailag bőrszárazság formájában jelentkezik, az AD egyik jellegzetes jegye; 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, azonban proteázok és proteázgátlók funkcionális változásai, valamint az intraepidermalis lipidek (koleszterin, ceramidok, szabad zsírsavak) összetételének módosulásai is feltehetőleg szerepet játszanak a betegség patofiziológiájában [18–22]. 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 a „bőr károsodott barrierfunkciójának bázisterápiája” kifejezést használni „bőrápolás” helyett. Az emollienssel végzett kezelésre gyakran a „hatóanyagmentes vívőanyagok” kifejezést használják azért, hogy megkülönböztessék a farmakoterápiás kezelési módoktól [17, 23, 24]. Való igaz, hogy csak néhány emolliens engedélyezett gyógyszerként, gyakrabban érhetők el azok kozmetikumok vagy gyógytermékek formájában [25–27]. A bőr károsodott barrierfunkciójának alapvető terápiája azon az elven alapszik, hogy a felső hámrétegbe juttatott lipidek helyreállítják a bőrbarriert.

A bőrhigiénés eljárások fontos szerepet töltenek be az AD ellátásában, különösen csecsemők és kisgyermekek esetében. Egyes szerzők a lúgos szappanokat kevésbé hatásosnak tekintik a folyékony tisztálkodószereknél, amelyek a bőrfelszín számára megfelelő kémhatással és lipidtartalommal rendelkeznek [28]. 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 kölcsönhatásokról [29, 30].

Fontos, hogy a víz ne legyen túl meleg [31]. 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 (vizsgálóorvos teljes betegség-értékelése) javulását figyelték meg fürdés esetén. A zuhanyzás megengedett [32]. A bőrt alaposan, ugyanakkor finoman és óvatosan kell megtisztítani. Ennek célja a pórkök és felülfertőződés esetén a szennyező baktériumok mechanikai eltávolítása.

A fürdéskor/zuhanyzáskor akár antiszeptikus hatású, akár anélküli tisztálkodószerek használhatók. A fertőtlenítők hatástartama meglehetősen rövid, a mechanikai tisztítás valószínűleg fontosabb. A tisztító hatású szerek közt számos galenikum található (szintetikus detergenssek, vizes oldatok), és fontos, hogy ne legyenek túlságosan irritálóak és ne tartalmazzanak erős allergéneket [33, 34]. 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 [35]. 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 fokban vízben 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 emollientek alkalmazása közvetlenül fürdés vagy zuhanyzás után preferált, az óvatos szárítkozást követően, amikor a bőr még egy kissé nedves [36]. Hangsúlyozni kell, hogy az Európában kereskedelmi forgalomban kapható fürdőolajok többsége gyakorlatilag mentes a proteinjellegű allergénektől [37]. Egy közelmúltban végzett vizsgálat szerint a standard kezelési rendek fürdőadalékokkal való kiegészítése nem bizonyított további előnyöket [38]. Egy másik vizsgálat szerint egyes fürdőadalékok, például a holt-tengeri só, a zabpehely-tartalmú (ugyanakkor a zab, vagy egyéb gabonataralmú adalékok 2 éves kor alatt nem javasoltak) vagy a természetes olajok erősíthetik az előnyt és mérsékelhetik a farmakológiai kezelés iránti igényt, illetve annak mellékhatásait. A fertőtlenítőszer, például nátrium-hipoklorit (hipós fürdő) hasznosnak bizonyult. Ajánlották nátrium-klorid hozzáadását az olajtartalmú fürdővízhez, mert keratolitikus és bőrhidratáló hatást fejt ki 5%-ig terjedő koncentrációban. Felnőtteknél magasabb sókoncentrációkat alkalmaztak magnézium hozzáadásával a holt-tengeri balneoterápia hatásának imitálására, UV-kezeléssel kiegészítve [39].

Ajánlás15–19 – az emollient terápia tekintetében [1]

Ajánlás15

Az AD betegeknek ajánlott olyan – például kímélő – testápoló készítmények alkalmazása, amelyek nem tartalmaznak erős hatású irritatív anyagokat vagy a beteg számára tüneteket okozó releváns allergéneket. (javaslat)

Ajánlás16

Az AD betegeknek ajánlott az emollientek napi rendszerességgel, szabadon és gyakran történő alkalmazása a károsodott bőr barrier funkció helyreállítására a bázisterápia részeként. (erős ajánlás)

Ajánlás17

Az AD betegeknek javasolt nyáron vizes bázisú, télen pedig magasabb lipidtartalmú hidratáló készítmények alkalmazása. (javaslat)

Ajánlás18

Az emollienteket ajánlott közvetlenül fürdés vagy zuhanyozás és enyhe bőrszáritás után használni („áztatás és bőrvédelem” technika). (erős ajánlás)

Ajánlás19

Ajánlott az emollientek bázisterápiaként történő alkalmazása a fellángolások megelőzése és az AD tüneteinek mérséklése céljából. (erős ajánlás)

Az AD bármely kezelési formájának alapja az emollient bázisterápián alapul, amit hosszú időn át szükséges alkalmazni [40, 41]. Az emollientek rendszerint tartalmaznak nedvesítőszert (humektáns hatás) vagy hidratálószeret (a stratum corneum hidrálásának elősegítésére, például karbamid vagy glicerin) és egy occludens anyagot (lipidek vagy vazelin párolgását csökkenti). Újabban a hatóanyagokat tartalmazó, nem-gyógyszeres „emollientek” forgalomba kerülése elkezdte elmosni a tisztán emollientek és a lokális gyógyszerek közötti határt. Az „emollientek” alatt *vivőanyag típusú anyagokkal készült, hatóanyagot nem tartalmazó lokális készítményeket* értünk, az „emollient-plus” készítményeket pedig *vivőanyag típusú anyagokkal készült, nem gyógyszeranyagnak minősülő hatóanyaggal kiegészített lokális készítményként* határozzuk meg [42]. Az emollientek közvetlen, kizárólagos alkalmazását a betegek a gyulladt bőrön gyakran rosszul tolerálják, ezért az akut fellángolást célszerű előbb gyulladáscsökkentő eljárásokkal, például nedves kötésekkel kezelni. Az ellátás gerincét az emollientek adják. A bőr hidrálását rendszerint hidrofíl bázisú emollientek, például: 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). 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: FTU) 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 felnőttérynnyi nagyságú területre, ami a felnőttek testfelületének körülbelül 2%-a [23]. A jó minőségű (kevés kontaktallergént vagy veszélyes 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) [43]. Emulziók helyett tisztán olajkészítmények, például kókusz- vagy olívaolaj alkalmazása kiszárítja a bőrt és növeli a TEWL mértékét, ezért használatuk nem ajánlott [44]. Számos olyan gyógyszernek nem minősülő készítmény érhető el, amely az AD 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 [42]. Sokféle összetevőt alkalmaznak az emolliens hidratáló hatásának növelésére, például karbamidot vagy glicerint vagy propilén-glikolt. Az emollienseket dúsíthatják más összetevőkkel is, például hidratálószerrel vagy tanninnal, ammónium-bitumensulfonáttal, flavonoidokkal vagy telítetlen zsírsavakkal, mint az omega-3 vagy omega-6 vegyületek. Egy Cochrane áttekintő vizsgálat összehasonlította a hidratálószerrel 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 mérsékeltabb kortikoszteroid-felhasználás volt szükséges [45]. Végeztek vizsgálatokat glicerint tartalmazó hidratálószerrel vivőanyaggal vagy placebóval szembeni összehasonlítására is [26, 40]. A glicerines csoportban több résztvevő számolt be a bőr állapotának javulásáról, viszont a minimális számottevő különbség értékét nem érték el [46]. 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 hidratálószerrel kombinálva hatékonyabbnak bizonyult az önmagában adott emollienskezelésnél számos kimenetelt vizsgálva [45, 47]. Ajánlott, hogy közvetlenül fürdés vagy zuhanyozás és könnyed bőrszáritás után alkalmazzák az emollienseket. Egy kis vizsgálat azt sugallja, hogy egy önmagában, fürdés nélkül alkalmazott emolliens kapacitásmérés alapján tartósabb lehet [36]. Csak az ismerten kontakt allergiát okozó proteínjellegű allergéneket vagy hapténeket (például lanolint/gyapjúviasz-alkoholt vagy tartósítószerrel, például metil-izotiazolinont) nem tartalmazó emolliens készítmények használhatók, különösen 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél [34]. A remisszió elérése utáni hosszú távú például: heti kétszeri emolliens terápia megnyújthatja a fellángolás nélküli időszakokat [47, 48]. Egyéb összetevők lehetnek a flavonoidok, riboflavinok vagy szaponinok, valamint az *Aquaphilus dolomiae* vagy *Vitreoscilla filiformis* eredetű baktérium-lizátumok (lásd még az antimikrobiális kezelést) vagy a zabcsírák [48–50]. Telítetlen zsírsavak, például ligetszépeolajból származó gamma-limonénsav vagy halolajeredetű eikozapentaénsavorális alkalmazását is vizsgálták, amelyek értékes összetevőknek bizonyultak, egyaránt javítva a barrierfunkciót és növelve a betegek általi elfogadást. Az emolliensek alkalmazásának nyilvánvaló helye van az AD másodlagos és harmadlagos megelőzésében. Az emolliensek elsődleges preventív hatásairól ellentmondásos bizonyítékok állnak rendelkezésre: Az emolliensekkel napi rendszerességgel kezelt, atópia/AD magas kockázatának kitett újszülötteknél kevesebb allergiás dermatitis és/vagy allergiás szenzibilizáció alakult ki az első életévben [50, 51]. Két nagyobb és hosszabb ideig tartó, kevésbé szigorú beavatkozással járó vizsgálatban nem erősítették meg ezeket a hatásokat [52, 53], egyes tapasztalt szakorvosok továbbra is magabiztosan alkalmaznak emollienseket AD kockázatának kitett betegeknél az élet korai szakaszában. 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 AD-ben tipikusan előforduló baktérium- vagy vírusfertőzések szóródásának számottevő kockázatával jár [54]. Az emolliensek kontakt szenzibilizációt kiváltó összetevőket, például emulgeálószerrel, tartósítószerrel vagy illatanyagokat tartalmazhatnak [34, 55, 56]. A testtájtól függően lokális irritáció, például szúró vagy égő érzés fordulhat elő „érzékeny bőrű” egyéneknél [57]. Nagyfokú egyéni változatosság mutatkozik abban, hogy kinek a bőre mennyire tolerálja a helyi készítményeket, amit figyelembe kell venni az AD betegek ellátása során. A karbamid

irritációt okozhat csecsemőknél, ezért kerülendő ebben a korcsoportban, míg kisgyermekes esetében a felnőtteknél alkalmazottnál alacsonyabb koncentrációval lehet kezelni. Úgy tűnik, a glicerín tolerálhatósága jobb, mint a karbamid és nátrium-klorid elegyére [40]. A propilén-glikol könnyen vált ki irritációt két éves kor alatti gyermekeknél. A fürdőolajok nem tartalmazhatnak erős protein allergéneket. A mogoró- vagy kókuszolaj készítmények fokozhatják a bőr szenzitivizációjának kockázatát. A finomított termékek azonban nem tartalmaznak fehérje allergéneket [37].

Ajánlás20–27 – a gyulladáscsökkentő helyi kezelések tekintetében [1]

Ajánlás20

A helyi kortikoszteroidok (TCS) és a topikális kalcineurin gátlók (TCI) alkalmazása gyulladáscsökkentő szerként ajánlott. (erős ajánlás)

Ajánlás21

Javasolt a gyulladáscsökkentő lokális szerek adagolását az ujjbegyegység (FTU) szerinti mennyiség kiszámolása alapján alkalmazni. (javaslat)

Ajánlás22

Akut AD esetén nedves kötés használata hígított vagy alacsony potenciájú kortikoszteroiddal alkalmazva javasolt. (javaslat)

Ajánlás23

A TCS-ek alkalmazása különösen akut fellángolások kezelésére ajánlott. (erős ajánlás)

Ajánlás24

Ajánlott, hogy a kezelőorvos vegye figyelembe és beszélje meg a beteg aggodalmait, félelmeit a kortikoszteroidok mellékhatásaival kapcsolatban. (erős ajánlás)

Ajánlás25

TCI-k alkalmazása különösen olyan bőrterületeken ajánlott, ahol TCS alkalmazása miatt fennáll a bőratrofia kockázata (arc, hajlatok, mellek, anogenitális terület). (erős ajánlás)

Ajánlás26

Először javasolt helyi kortikoszteroidokkal végezni a kezelést a TCIRE történő váltás előtt, mert ezzel csökkenthető a bőrön jelentkező szűró és égő érzés kockázata. (javaslat)

Ajánlás27

Ajánlott a proaktív kezelés alkalmazása a megfelelő TCS-sel vagy TCI-vel (heti kétszer használva), a relapszusok kockázatának csökkentésére és a betegség kontrolljának javítására. (erős ajánlás)

A hatékony lokális terápia pillérét három alapelv adja: megfelelő erősség, megfelelő adagolás és helyes alkalmazás [58]. A jelenleg engedélyezett lokális gyulladáscsökkentő kezelések a kortikoszteroidok (TCS), a kalcineurin inhibitorok (TCI). Engedélyezett az EU-ban, de hazánkban nem elérhető egy foszfodiészteráz-4 (PDE-4) inhibitor lokális kezelés, valamint a jövőben várható topikális kezelések közé számos Janus-kináz (JAK) – gátló tartozik, de utóbbiak még klinikai vizsgálat alatt vannak. Jelen ajánlásban áttekintést adunk a hazánkban most elérhető TCS és TCI kezelések hatékonyságáról és biztonságossági profiljáról. A helyi gyulladáscsökkentők alkalmazott mennyiségét FTU szerint kell megadni. A lokális kezelést lehetőleg hidratált bőrön kell alkalmazni, különösen kenőcsök használatakor („áztatás és védelem” megközelítése). 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 emollientek szabad napi alkalmazásával a teljes testen. Továbbá ilyen esetben előre meghatározott időrendet állapítanak meg a klinikai vizsgálatokra [59]. 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 [60]. Az akut, erózió 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 AD-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 intervenciók kezelése súlyos és/vagy refrakter AD-fellángolások esetén; a kortikoszteroidok átmeneti szisztémás biológiai aktivitásával, mint az egyetlen jelentett súlyos mellékhatással [61–64]. A nedves kötések elkészíthetők lokális kortikoszteroid krémekkel és kenőcsökkel [65]. Ugyanakkor ez a kezelési módszer még nem standardizált, és csupán gyenge minőségű bizonyítékok támasztják alá azt, hogy hatásosabb volna, mint az AD hagyományos, helyi szteroidokkal végzett kezelése. A kevésbé érzékeny bőrfelületeken rövid időszakokban alkalmazott egyszerű vagy okkluzív gyógyszerek szintén fokozhatják a hatékonyságot és felgyorsíthatják a tünetek elmúlását.

Lokális kortikoszteroidok (TCS)

A TCS-k első vonalbeli gyulladáscsökkentő kezelésre alkalmazott készítmények, amelyeket jellemzően szükség esetén (viszketés, álmatlanság, új fellángolás) az akut gyulladással érintett bőrfelületre kennek [66, 67]. A TCS-k lipofil jellege és alacsony molekulatömege megfelelő bejutást és egy citoplazmában lévő szteroid receptorhoz való kötődést biztosít a bőrben. A CS-receptor komplex transzkripció faktoroként kettős hatást fejt ki: csökkenti a proinflammatorikus citokinek szintézisét, valamint növeli az anti-inflammatorikus mediátorok szintézisét. A TCS-k Niedner szerinti csoportosítása az erősségükön alapul: a leggyengébbek az I. osztályba, a szuperpotens hatásúak pedig a IV. osztályba tartoznak [68]. Ezt az osztályozást egész Európában alkalmazzák. 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-k alkalmazhatók. Serdülőkorú és felnőtt betegek alkalmazhatnak erős vagy nagyon erős lokális kortikoszteroidokat szakorvos felügyelete mellett AD akut fellángolása esetén, rövid ideig. Néha fiatalabb korcsoportokban is alkalmaznak erős vagy nagyon erős TCS-t 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-k használhatók [69]. A betegség enyhe formájában kis mennyiségű TCS heti kétszer-háromszor alkalmazva (a havi mennyiség átlagosan 15 g csecsemőknél, 30 g gyermekeknél és 60–90 g a serdülőknél és felnőtteknél, durván becsülve az érintett testfelület nagyságához) emolliensek mindennapos bő alkalmazása mellett kedvező heti fenntartó kezelési rutint eredményez. Emellett a közép-súlyos-AD 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 AD fellángolásának kiújulását. Klinikai vizsgálatokon kívül hasonló tapasztalatokat is szereztek egyéb III. osztályú, sőt, II. osztályú TCS-ekkel [66, 67, 70]. Az erős és nagyon erős (III. és IV. osztályú) TCS-ek szisztémásan felszívódhatnak, és nagyobb valószínűséggel okozhatnak mellékvesefunkció-depressziót, mint az I. és 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-szuppresszió esetei igen ritkák [71]. Ghajar és munkatársai 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-szuppresszió kockázata rövid távú alkalmazást követően [72]. Fishbein és munkatársai 12 vizsgálatot tekintettek át, ahol 2224 gyermeknél használtak TCS-t. 157 résztvevőből 4-nél (3%) számoltak be enyhe mellékvese-szuppresszióról [73]. A TCS-ek mellékhatásai különféle bőrelváltozások formájában jelenhetnek meg, amelyek többnyire atrófiás jellegűek – kivétel a kortikoszteroidokkal szembeni kontakt allergiát. A bőrelváltozások megmutatkozhatnak, mint a bőr elvékonyodása, teleangiectasia kialakulása (rubeosis steroidea), spontán hegesedés (pseudocicatrix stellata), ecchymosis, striae distensae (striák) és hypertrichosis [74]. Egy áttekintő tanulmány 11 vizsgálat eredményeit bemutatva azt találta, hogy TCS alkalmazása után az égő érzés, viszketés, irritáció vagy melegségérzet prevalenciája 1%-6% között alakult [75]. Csecsemőknél az erős TCS-ek pelenkával fedett területen való helytelen alkalmazása granuloma gluteale infantumhoz, vagy iatrogén Cushing-kór kialakulásához vezethet [76]. A TCS-ek szemészeti szövődményeinek kockázata alacsony. TCS alkalmazása a szemhéjon vagy a periorbitalis területen AD felnőtteknél még hosszú idő alatt sem társult glaucoma vagy cataracta kialakulásával [77]. Vannak azonban egyedi esetek, amelyekben a szembenyomás fokozódásáról számoltak be TCS lokális alkalmazását követően, emiatt az orvosoknak tisztában kell lenniük ezzel a lehetséges kockázattal [78, 79]. Az arcon rozácea-szerű 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 [80]. 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 [81]. 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 [58]. A TCS kombinálása lokális kalcineurin inhibitorokkal (TCI) ugyanazon az érintett területen nem tűnik hasznosnak. Súlyos AD gyermekeknél az 1%-os pimekrolimus és flutikazon kombinációjának hasonló hatékonysági és biztonságossági profilja volt, mint az önmagában alkalmazott flutikazonnak [82]. 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 (szúrós és égő érzés) minimalizálása céljából [60]. A betegek meglehetősen gyakran tartanak a kortikoszteroidok mellékhatásaitól (ezt nevezik kortikofóbiának), amit szükséges felismerni és megfelelő módon kell vele foglalkozni az adherencia javítása és az elégtelen mértékű kezelés elkerülése céljából [83-86]. Terhesség és szoptatás esetén gyengébb hatású TCS-t kell alkalmazni ahol lehetséges.

Lokális kalcineurin gátlók (TCI)

Két lokális kalcineurin inhibitor (TCI), a takrolimus kenőcs és a pimekrolimus krém engedélyezett az AD kezelésére. Az 1%-os pimekrolimus krém és a 0,03%-os takrolimus kenőcs 2 éves kortól engedélyezett az EU-ban. A 0,1%-os takrolimus 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 fejtenek ki immunszuppresszív hatásukat. A TCI-k transepidermális bejutása kisebb, mint a TCS-eké [87, 88]. 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) és hosszú távú (egy év) alkalmazás esetén [89-92]. A takrolimus kenőccsel végzett hosszú távú monoterápia hatásosságát igazolták gyermekeknél és felnőtteknél [93-95]. Felnőtteknél a 0,1%-os takrolimus kenőccsel végzett hosszú távú proaktív kezelés a III. osztályba tartozó TCS-ekhez hasonló kedvező hatásosságot mutatott a fellángolások megelőzésében [94]. A proaktív takrolimus kenőcs igazoltan biztonságos és hatásos volt 1 éven át a fellángolások számának mérséklésében, valamint az életminőség javításában felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt; a pimekrolimus krémmel ezeket nem igazolták [96, 97]. A pimekrolimus krémet csecsemőknél és gyermekeknél tanulmányozták TCS-sel kombinációban alkalmazva, oly módon, hogy az utóbbit fellángolás esetén használták [98, 99]. Kevesebb adat érhető el 2 évesnél fiatalabb gyermekekre vonatkozóan [100, 101]. Gyermekeknél beszámoltak arról, hogy a 0,03%-os takrolimus kenőccsel végzett heti kétszeri kezelés csökkentette a fellángolások számát és meghosszabbította a fellángolás-mentes periódusok hosszát. A 0,1%-os takrolimus kenőcs gyulladáscsökkentő potenciálja hasonló az erős (III. osztályú) kortikoszteroidokéhoz, és a 0,1%-os takrolimus kenőcs egyértelműen hatásosabb az 1%-os pimekrolimus kréménél [93-95, 102]. A TCS-k és a TCI-k napi rendszerességgel alkalmazhatók AD akut fellángolása esetén. A heti kétszer vagy háromszor alkalmazott intermittáló kezelés hatásosságát több vizsgálatban is tanulmányozták [96, 97]. 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 [103, 104]. A TCI-k egyike sem indukál bőrrófiát [105, 106]. Emiatt ezeket a szereket előnyben részesítik TCS használata helyett az érzékeny bőrterületeken, például a szemhéjon, perioralisán, 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 [107]. A leggyakrabban megfigyelt mellékhatás átmeneti melegség, bizsergő vagy égő érzés az alkalmazás helyén, amely akár 1 óráig is tarthat [82, 94]. Ez a mellékhatás azonban általában néhány napon belül eltűnik [108]. Néhány betegnél emellett az AD átmeneti romlása is fellép. Ezek a mellékhatások gyakoribbak takrolimus kenőccsel, mint pimekrolimus 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 [60]. 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 (EH) vagy eczema molluscatumot figyeltek meg TCI-kezelés során, azonban nagyszámú klinikai vizsgálatban nem igazoltak nagyobb gyakoriságot vagy a vírusfertőzésnek csak átmeneti fokozódását mutatták [109-113]. Állatkísérletek eredményeinek kezdeti aggályai után, melyek eredményeként az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala az úgynevezett: „black box” figyelmeztetést írta elő, a humán vizsgálatokban nem találtak a lymphoma kockázatának növekedését alátámasztó meggyőző bizonyítékokat [114]. 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 [115]. TCI alkalmazása nem jár a non-melanoma bőrtumor, más tumorok vagy a fotokarcinogenitás kockázatának fokozódásával [104, 116-120]. Egy több mint 90 000 résztvevővel végzett, tíz éves retrospektív kohorsz vizsgálatban nem figyelték meg a bazálsejtes carcinoma vagy a laphámsejtes carcinoma kockázatának emelkedését [121]. Egy másik vizsgálat a lymphoma és a bőrrák 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 [122]. Egy közelmúltban végzett gyermekgyógyászati, prospektív, megfigyeléses kohorsz vizsgálatban (n=7954 beteg esetében) nem találtak 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 szolid szerv-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 [123]. 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 [115]. TCS és TCI hosszú távú alkalmazása esetén nagyon fontos a kután mellékhatások fizikális vizsgálattal történő monitorozása. Bár a TCI-k alkalmazása nem engedélyezett terhességben és szoptatás idején, lehetőség van indikáción túli (off-label) alkalmazásra terhesség alatt és szoptatás idején, mert a teljes hatóanyagcsoportra vonatkozóan nem számoltak be teratogén potenciálról [124].

Ajánlás28–30 – antibakteriális kezelések tekintetében [1]

Ajánlás28

Csak azoknál az AD betegeknél ajánlott rövid távú szisztémás antibiotikum-kúra indítása, akiknél kiterjedt, klinikailag felülfertőzött elváltozások állnak fenn. (erős ajánlás)

Ajánlás29

Nem javasolt a hosszú távú lokális antibiotikumok alkalmazása, ugyanis fennáll a rezisztencia kialakulásának kockázata. (javaslat)

Ajánlás30

A lokális gyulladáscsökkentő kezelések folytatása javasolt a *Staphylococcus aureus* felülfertőzőes epizódok kezelése során. (javaslat)

A *Staphylococcus aureus* (SA) általi kolonizáció AD 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 mértéke korrelál a betegség súlyosságával [125]. A lokális szteroidok és kalcineurin inhibitorok csökkentik az SA-kolonizáció arányát AD-ben. Ugyanaz AD betegek hajlamosak SA bőrfertőzésekre, az SA által kolonizált AD betegek többségénél nem láthatók a fertőzés nyilvánvaló jelei (azaz nedvező, mézszínű pörkők és pustulák). Az AD fellángolásai során bekövetkező bőrgyulladás klinikai jelei átfedhetnek a bőrfertőzés jeleivel, ami megnehezítheti magának a bőrfertőzésnek a diagnózisát [126]. A bakteriális mintavétel gyakran nem jelent segítséget, ugyanis nincs hatással a kezelési megközelítésre, kivéve ha a beteget rezisztens baktériumtörzsek fertőzték meg. Noha az SA az AD fellángolásainak számottevő kiváltó ingere, az AD kialakulásában betöltött szerepe máig vita tárgya. Az SA többféle mechanizmus által is gerjeszthet ekcémás gyulladást: ilyen például a szuperantigén toxinek 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 [126, 127]. A vakarózás elsősorattal 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 [128]. Az AD-hez társuló *Staphylococcusok* általi biofilm-képződés szintén komoly szerepet játszik a verejtékmirigyek kivezető csöveinek elzáródásában, mely gyulladásos és viszketéshez vezet [128]. George és munkatársai Cochrane-adatbázison alapuló, 41 vizsgálatot és 1753 résztvevőt áttekintő közleményükben az AD betegek bőrén lévő SA mennyiségének csökkentésére irányuló különböző beavatkozások hatását értékelték [129]. 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 randomizált kontrollált vizsgálat (RCT); alacsony minőségű adatok), míg az életminőségre (QoL) vonatkozóan nem, vagy csekély hatásról számoltak be (MD: 0,11, 95%-os CI: -0,10–0,32; 1 RCT; közepes minőségű adatok). 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; alacsony minőségű). Az életminőségre vonatkozóan nem, vagy csekély hatást tapasztaltak (MD: -0,18, 95%-os CI: -0,40–0,04; 1 RCT; közepes minőségű adatok). 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; alacsony minőségű), az életminőségre vonatkozóan pedig nem, vagy csekély különbséget dokumentáltak (MD: 0,90, 95%-os CI: -1,32–3,12; 1 RCT; közepes minőségű adatok). 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 munkatársai [130] nem tapasztalt különbséget az AD 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), és Gauger és munkatársai [131] sem számoltak be a csoportok közti szignifikáns különbségről az életminőségi kérdőívet illetően.

Ajánlás31–32 – antivirális kezelések tekintetében [1]

Ajánlás31

Eczema herpeticum (EH) esetén késedelem nélkül javasolt a szisztémás antivirális terápia, például aciklovir alkalmazása. (erős ajánlás)

Ajánlás32

A védőoltások alkalmazása ajánlott az AD betegeknek is a nemzeti irányelveknek megfelelően. (erős ajánlás)

AD betegeknek gyakrabban fordulnak elő vírusfertőzések – például herpes simplex, varicella zoster, mollusum contagiosum és coxsackie vírusok –, mint egészségeseknél, és a betegségek hajlamosabbak disszeminált, kiterjedt formában megjelenni [132]. Az EH a herpes simplex vírus (HSV) általi fertőzés disszeminált formája, az AD potenciálisan súlyos szövődménye, amely azonnali orvosi beavatkozást igényel. Az elsősorban gyermekkorú betegeknek kiterjedten hólyagcsák, láz és lymphadenopathia jelentkezik, valamint szövődményként kialakulhat például: keratoconjunctivitis, meningitis és encephalitis. Az EH első megjelenésének és a visszatérő formájának is hajlamossító tényezői az AD korán kialakuló és súlyos, valamint a nem kezelt formái, magas IgE-szintekkel és atópiás társbetegségekkel (extrinszik AD). A TCS vagy TCI által végzett korábbi kezelések nem növelik az EH kialakulásának kockázatát. Nincsen olyan bizonyíték, amely a lokális gyulladáscsökkentő kezelések megszakítását ajánlaná az EH fellépésekor [133]. Az EH kezelésében alkalmazott szisztémás gyógyszerek az aciklovir vagy a valaciclovir [134]. A kezelést azonnal el kell kezdeni, amint megszületett a klinikai diagnózis. A varicella zoster vírus (VZV) fertőzés immunkompetens gyermekeknek általában enyhe, spontán gyógyuló betegség. Ugyanakkor ismert, hogy a fertőzés megkönnyíti a másodlagos helyi vagy szisztémás bakteriális fertőzések kialakulását, és különös aggodalomra ad okot AD gyermekeknek. Korábbi vizsgálatokban a VZV elleni védőoltás biztonságosságát és hatékonyságát igazolták ezeknél a gyermekeknek, akik számára láthatóan előnyös ez a vakcinálás [135]. Továbbá AD betegeknek a VZV vakcinára adott immunválasz hasonló az egészséges gyermekek kialakulóhoz [136]. Mindezek miatt az atópiás gyermekek szüleit bátorítani kell, hogy teljes körűen immunizálják gyermeküket a vonatkozó helyi irányelvek szerint. A mollusum contagiosum vírus (MCV)

általi fertőzés általában jóindulatú és spontán gyógyul, viszont gyakran fordul elő súlyos AD betegeknél. Nagyon sokféle lokális kezeléstről számoltak be, például a kantaridin, kálium-hidroxid, tretinoin krém [137]. A fizikai formájú beavatkozások, például: krioterápia és kürettázs, szintén hatásosak, de a gyermekek általában nehezen tolerálják, és az MCV fertőzések spontán gyógyulása miatt rendszerint sürgőstelenek [138]. Az AD lokális TCS kezelését folytatni kell az MCV-fertőzés alatt is. Az ekzema vaccinatum (EV) a feketehimlő elleni oltás szövődménye, amely előfordulhat AD betegeknél. A vaccinia vírus szóródása kiterjedt kiütésekkel és súlyos szisztémás betegséget okoz, melynek becsült halálozási aránya 5–40% [138]. Emiatt a feketehimlő elleni védőoltás ellenjavallt a korábbi vagy jelenleg is fennálló AD-ben szenvedő betegeknél [139]. Az EV megelőzésére vagy kezelésére megoldást nyújthat az attenuált vakcina (módosított Ankara vaccinia vírus) és három antivirális szer is a vaccinia-immunglobulin mellett [140, 141]. Amennyiben feketehimlő-járvány kitörése miatt sürgősséggel tömeges vakcinálás válna szükségessé, a vakcinálási stratégiát – például helyi vagy tömeges oltás alkalmazása – a döntéshozóknak kell meghatározniuk. Az ekzema coxsackium (EC) a coxsackievírus fertőzés disszeminált formája, amely elsősorban aktív AD léziókat mutató gyermekekben fordul elő [142]. 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 [143]. Ez a kiütés összekeverhető bullosus impetigóval vagy EH-mal. A tüneti kezelés lokális szteroidok és nedves kötés alkalmazásából áll [144, 145]. Minden AD beteg esetén követni kell az ajánlott helyi oltási programokat. A védőoltás AD miatti elutasítása olyan tévhit, amely akár végzetes következményekkel is járhat.

Ajánlás33

A lokális vagy szisztémás antifungális kezelés alkalmazása azoknak az AD betegeknél javasolt, akiknél az AD „fej-nyak” klinikai variánsa áll fenn, és akiknél *Malassezia spp.* elleni igazolt IgE-szenzibilizáció van jelen. (javaslat) [152]

Annak ellenére, hogy az egészséges emberi bőrflóra tagja, a *Malassezia spp.*-nek kórokozó szerepet tulajdonítanak AD-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 [146–148]. Több randomizált, placebo kontrollos vizsgálat tanulmányozta AD betegeknél a lokális, illetve szisztémás antifungális kezelés előnyeit [149–151]. Elképzelhető, hogy a klinikai vizsgálatok ellentmondásos eredményei a szelekciós torzításnak tulajdoníthatók. A gombaellenes kezelések hatásosabbak az AD egyes alcsoportjaiban. Úgy tűnik például, hogy a gombaellenes terápia előnyös „fej-nyak” megjelenésű AD-vel érintett betegeknél, akiknél kimutatható IgE-mediált szenzibilizáció *Malassezia*-val szemben. Azt is igazolták, hogy ezen bőrkolonizáló élesztőgomba elleni szenzibilizáció korrelálhat a betegség aktivitásával [152]. Az AD betegeknél leggyakrabban felírt gombaellenes szerek az azolok, például a ketokonazol és az itraconazol, amiknek csekély gyulladáscsökkentő tulajdonságuk is van [150]. A kedvezőbb előny-mellékhatás arány miatt ketokonazol helyett imidazol származékokat (flukonazol vagy itraconazol) lehet felírni szisztémás kezelés céljából. Összefoglalva, a lokális ketokonazzal vagy ciklopiroxolammal, illetve szisztémás itraconazzal vagy flukonazzal 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.

Ajánlás34–37 – a viszketés elleni kezelések tekintetében [1]

A viszketés az AD legfontosabb klinikai tünete, amely különösen számottevő hatással van a pszichére más pruritusjal járó dermatosisokhoz képest. Az AD betegeknél sikeresen alkalmazott gyógyszerek többsége, a gyulladást megcélozva, a viszketésre is jól mérhető hatást fejt ki. Csak korlátozott számban végeztek olyan vizsgálatokat AD-ben, ahol a kezeléseknél specifikusan a viszketés elleni hatását mérték fel. A viszketés kezelése AD-ben multidimenziós megközelítést igényel, ahol a viszketés mellett az egyéb járulékos tényezőket, például a száraz bőrt és a gyulladást is kezelni kell. Mind a helyi, mind a szisztémás gyulladáscsökkentő kezelések csökkentik a bőrléziókat és szignifikánsan enyhítik a viszketést. Habár a TCS-k hatásukban nem direkt viszketés elleni szerek, számos vizsgálatban leírták az AD-ben alkalmazott kortikoszteroidok gyulladáscsökkentő hatását, ahol a pruritus a vizsgált paraméterek egyike volt [153, 154]. A TCI-k szignifikánsan enyhítik a viszketést AD-ben. A viszketés néhány napi kezelés után teljesen elmúlik felnőtteknél és gyermekeknél is. A TCI-k szignifikánsan, 36%-kal jobban csökkentik a viszketést az AD-ban vivőanyag használatához képest [154]. A dupilumab szisztémás gyulladáscsökkentőként nagy hatékonysággal mérsékli a viszketést AD betegeknél. Valamennyi vizsgálat igazolta a dupilumab hatásosságát a bőrléziók állapotának javítása és a viszketés enyhítése terén [155–158]. Hasonló adatok állnak rendelkezésre más olyan szisztémás szerekről

is, amelyeket újabban engedélyeztek AD kezelésére: ilyen például a tralokinumab, a baricitinib és az upadacitinib. Egy metaanalízis szerint, amelyet 1505 közép- és súlyos AD-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) [156].

Ajánlás34

Nem ajánlott lokális antihisztaminok alkalmazása az AD-ben tapasztalható viszketés kezelésére. (erős ajánlás) [1]

Az 5%-os doxepin krém mutatott viszketés elleni hatást AD-ben három kontrollált vizsgálatban is nézve, míg egy RCT-ben a 4%-os kromoglikát-oldat hatásosságát tanulmányozták [154]. A vizsgálatok metaanalízise szerint a lokális antihisztaminok alkalmazása jelzetten, 27%-kal, mérsékelte az AD 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 nem.

Ajánlás35

UV-terápia (keskeny hullámsávú UVB és UVA1 is) alkalmazása ajánlott az AD-ben tapasztalható viszketés kezelésére. (javaslat) [1]

Számos vizsgálatban igazolták, hogy az UV fénykezelés enyhíti a viszketést AD-ben. Egy szisztematikus áttekintő közlemény, amelyben 19 elérhető RCT-t vizsgáltak, az AD leghatásosabb kezeléseként javasolja a keskeny hullámsávú UVB és UVA1 alkalmazását a viszketés intenzitásának mérséklésére is [159]. A közelmúltban elvégzett vizsgálatukban Jaworek és munkatársai azt találták, hogy a keskeny hullámsávú UVB szignifikánsan jobban csökkentette a viszketést AD betegeknél, mint a ciklosporin (CyA) [160]. Nem állnak rendelkezésre „anti-puritus specifikus” adatok az UV terápia alkalmazásáról, amelyek eltérnének az AD-ben alkalmazott UV terápiára vonatkozó általános ajánlásoktól.

Ajánlás36

Nem javasolt első és második generációs szisztémás antihisztaminok alkalmazása az AD-ben tapasztalható viszketés hosszú távú kezelésére. (javaslat) [161-169]

Az antihisztaminokat (AH) évtizedek óta alkalmazzák abban a reményben, hogy enyhítheti az AD betegek viszketését. Korlátozottak az adatok az AH (H1-antagonisták) AD-ben kifejtett viszketésellenes hatásáról, továbbá az első, és második generációs antihisztaminok hatékonyságáról AD betegekben jelentkező viszketésre. A betegek reakciói a második generációs modern AH-ra viszketés tekintetében eltérőek. Valóban sokszor bizonyulnak hatástalannak, mégis, sok beteg részben, vagy nagymértékben a viszketés csökkenéséről számol be. A klinikai tapasztalatok tehát ez esetben széles spektrumon mozognak. Habár csak néhány RCT-t végeztek, ezek többsége azt mutatta, hogy a viszketés csökkentésére kifejtett hatás gyenge, vagy hatástalan [161-169]. Egy Cochrane-adatbázison alapuló friss közleményben nem találtak arra utaló következtetést, hogy a H1-AH-k hatásos „kiegészítő” kezeléseket jelentenének AD-ben a placebóval összehasonlítva és az erre az összehasonlításra vonatkozó bizonyíték gyenge-közepes minőségű volt [170]. Úgy tűnik, hogy csupán a fexofenadin fejt ki csekély javulást a beteg által értékelt viszketésre (átlagos különbség -0,25, 95%-os CI: -0,43 – -0,07; n=400) és az orvos által értékelt viszkető területek és teljes bőrterületek arányának csökkenésére, de ezeknek a csökkenéseknek nem feltétlenül van klinikai jelentősége [170, 171]. Általánosságban az AH-k biztonságosan alkalmazhatók hosszú ideig is [172], de az AD során a viszketés kezelésére alkalmazott szisztémás AH-k klinikai értéke nem megfelelő.

Ajánlás37

Nem javasolt szelektív szerotoninújrafelvétel-gátlók alkalmazása az AD-ben tapasztalható viszketés kezelésére. (javaslat) [1]

A paroxetin és a fluvoxamin szelektív szerotoninújrafelvétel-gátlók (SSRI) viszketéssel szembeni hatását egy nyílt vizsgálatban tanulmányozták bőrgyógyászati betegeknél. Néhány olyan beteget is beválasztottak, akiknél AD 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%) [173]. Noha a SSRI-k AD-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, álomosság, ejakulációs és erektilis diszfunkció, csökkent nemi vágy, álmatlanság, hányinger és fejfájás. Az SSRI-k kockázat-előny aránya igencsak kedvezőtlen.

Ajánlás38–44 – a fototerápia és fotokemoterápia tekintetében [1]**Ajánlás38**

A keskeny hullámsávú UVB és közepes dóziszú UVA1 fénykezelés középsúlyos-súlyos AD betegeknek ajánlott. (erős ajánlás)

Ajánlás39

A keskeny hullámsávú UVB vagy UVA1 kezelést gyermekeknek és serdülőknek a bőrtípus meghatározása után javasolt, de a gyakori és/vagy elhúzódó terápiás ciklusok alkalmazása kerülendő. (javaslat)

Ajánlás40

Egyéb fototerápiás módok (balneo-fototerápia, UVAB, BB-UVB, UVA) alkalmazásának megfontolása második választási lehetőségként javasolt a fényterápiák közt. (javaslat)

Ajánlás41

Csak akkor javasolt Psoralen-UVA (PUVA) fotokemoterápia alkalmazása, ha az egyéb fototerápiákkal végzett korábbi kezelési ciklusok hatástalannak bizonyultak, vagy ha az engedélyezett gyógyszeres kezelések ellenjavalltak, hatástalanok, vagy mellékhatásokat váltottak ki. (javaslat)

Ajánlás42

A fototerápia lokális emolliensekkel történő kombinált kezelése javasolt. (javaslat)

Ajánlás43

Hosszan tartó vagy ismételt kezelési ciklusok és fenntartó kezelések alkalmazása egyetlen fototerápiás móddal sem ajánlott. (erős ajánlás)

Ajánlás44

Nem ajánlott fototerápia semmilyen formájának alkalmazása azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében bőrrák szerepel, vagy akiknél fokozott a bőrrák kockázata (például fénykárosodott bőr és szisztémás immunszuppresszánsok alkalmazása). (erős ajánlás)

A foto(kemo)terápia a helyi kezelésre nem reagáló, középsúlyos-súlyos AD-ben szenvedő betegeknél alkalmazható. Garritsen és munkatársai szisztematikus áttekintésükben az AD betegeknél alkalmazott foto(kemo)terápia hatékonyságát és biztonságosságát tanulmányozták közleményekben 2012. október 26-ig bezárólag [159]. 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) [174-177], NB-UVB (6, n=188) [178-183], UVA (3, n=84) [176, 177, 182], UVA1 (9, n=259) [178, 180, 181, 184-189], hideg-fényű UVA1 (1, n=50) [189], UVAB (7, n=200) [174, 177, 186, 187, 189-191], teljes spektrumú fény (1, n=20) [192], PUVA (2, n=29) [179, 188], látható fény (1, n=20) [175, 182], és balneofototerápia (1, n=90) [183]. Az összes RCT-ben engedélyezett volt emolliensek egyidejű alkalmazása. A betegek és a kezelések jellemzőit, a vizsgálatok kimeneteleit és a GRADE értékelést Garritsen és munkatársai közleménye részletezte [159]. Három, rossz [181] – közepes [178, 180] minőségű vizsgálatban, a közepes dóziszú (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) [181]. Három rossz [189], közepes [186] és jó [189] minőségű vizsgálatban arra az eredményre jutottak, hogy az UVA1 [egy MD és két nagy dóziszú (HD) protokoll] szignifikánsan hatásosabb, mint az UVAB a klinikai jeleket és tüneteket illetően [186, 187, 189]. Nem tapasztaltak szignifikáns különbséget az MD-UVA1 és a HD-UVA1 között a kezelés abbahagyását követően, valamint 6 havi követés után két nagyon rossz [185] (pilot vizsgálat) és közepes minőségű (betegek közötti, közvetlenül összehasonlító) vizsgálatban [184]. Az egyik rossz minőségű vizsgálatban a klinikai jelek és tünetek nagyobb mértékű javulását mutatták ki NB-UVB esetében UVA-val és látható fénnel összehasonlítva 3 hónapig terjedő követés során (a statisztikai szignifikanciára nem tértek ki) [182]. Egy rossz minőségű vizsgálatban azt igazolták, hogy az UVB szignifikánsan hatásosabb a placeboként alkalmazott látható fényénél a klinikai jeleket és tüneteket illetően [175]. Egy nagyon rossz minőségű [177] és egy rossz minőségű [174] 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 [176]. Az UVAB lokális kortikoszteroidokkal kombinálva szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a klinikai jeleket és tüneteket, mint az önmagában alkalmazott UVAB egy közepes minőségű vizsgálatban [191]. Az UVAB a CyA-hoz viszonyítva szignifikánsan kevésbé volt hatékony rövidtávon a klinikai jeleket és az életminőséget illetően [190]. A PUVA szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult az MD-UVA1-nél a klinikai jeleket és a remisszió időtartamát illetően egy rossz minőségű vizsgálatban [188]. 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 [181]. A teljes spektrumú fény (320–5000 nm) emollienteket alkalmazó kontrollokkal összevetve szignifikánsan csökkentette a klinikai jeleket egy 4 hétig tartó követésben egy nagyon rossz minőségű vizsgálatban [192]. 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 [183]. E szisztematikus áttekintő közlemény alapján óvatossá kell lenni a következtetések levonásakor a vizsgálatok kis mérete és sokfélesége, a nagymértékű torzítás és a változatos evidenciaszintek miatt. A hatáosság 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-eket a heliothalassoterápiáról vagy a Goeckerman-féle terápiáról (kőszénkátrány + UVB). Két randomizált, kontrollált vizsgálat egyikében heti háromszor, legfeljebb 12 hétig, 3 hónapos követéssel alkalmazott UVA (n=30) és UVB (n=30) összehasonlítását végezték el közepes-súlyos AD betegekkel [193]. Mindkét kezelési mód hasonló hatást fejtett ki a klinikai tünetek mérséklésére. Egy másik RCT-ben heti ötször, 3 hétig tartó HD-UVA1 (130 J/cm²) és MD-UVA1 (60 J/cm²) összehasonlítását végezték 27 súlyos AD felnőtt betegnél [194]. 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 betegekkel nem mutatkozott különbség a két módszer között. Nem találtak olyan bizonyítékot, amelyben a fototerápia hatékonyságát vizsgálták akut illetve krónikus AD-ben, valamint nem találtak gyermekekben végzett RCT-eket sem. Néhány (főleg retrospektív) esettanulmányt [195–200] leszámítva két nem-randomizált vizsgálatot publikáltak. Az egyik nem-randomizált, összehasonlító vizsgálatban 29, 3–16 év közötti AD gyermeket és serdülőt kezeltek NB-UVB fototerápiával 12 hétig, majd összehasonlították őket 26 olyan beteggel, akik nem vállalták a fénykezelést [201]. A 12. héten 61%-kal csökkent az atópiás dermatitisz hat területét és hat jelét értékelő 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 AD gyermekkel. Szignifikánsan csökkent a súlyosság a kezelés végén a kiinduláshoz képest; ez a hatás fennmaradt a 2 éves követés során [202]. A fototerápia alkalmazása AD-ben nagymértékben empirikus és viszonylag kevés bizonyítékon alapuló adat elérhető. Egyértelmű igény mutatkozik az AD-ben alkalmazott fototerápia hatékonyságának és biztonságosságának további kutatására, hiszen gyakran használják azt, AD betegekkel [203]. A Garritsen-féle szisztematikus, áttekintő közleményben szereplő randomizált, kontrollált vizsgálatokban [159] valamint a további két RCT-ben [193, 194] 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 AD 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 AD betegekkel alkalmazott fototerápia biztonságosságáról, hiszen nincsenek nagy betegkohorszokból, hosszan tartó követés mellett, RCT-kből vagy regiszterekből származó adatok. A más indikációk – elsősorban pikkelysömör – miatt UVA1 [206], BB-UVB és NB-UVB kezelésben részesült betegekkel rendelkezésre állnak ilyen vizsgálatok, és ezekben nem igazolták a basalioma, a laphámsejtes carcinoma és a melanoma kockázatának fokozódását [205, 206]. Ugyanakkor a megfelelő prospektív vizsgálatok hiánya miatt a betegkövetés ajánlott azoknál, akiknél ismétlődően, hosszú ideig tartó kezelési ciklusokat alkalmaztak, különös tekintettel a világosabb bőrtípusúakra [207]. A PUVA karcinogén kockázatát igazolták psoriasisos betegekkel, ezért AD betegekkel is ajánlott az elővigyázatosság [207]. A pikkelysömörös betegekkel a PUVA alkalmazásakor megfigyelt kockázat mértékét azonban nem mindig helyénvaló extrapolálni az AD betegekkel fennálló kockázatra, ugyanis a pikkelysömörös betegeket (kórelőmeny alapján) gyakrabban kezelhették immunszuppresszánsokkal és/vagy mutagén gyógyszeres terápiákkal. Szisztémás

immunszuppresszánsokat – különösen CyA-t és azatioprint (AZA) – alkalmazó betegeknél a fototerápia nem ajánlott a ko-karcinogenitás kockázata miatt (lásd az immunszuppresszáns kezelésről szóló fejezetet).

Ajánlás45–52 – a hagyományos szisztémás gyógyszerek alkalmazása tekintetében [1]

Hagyományosan, akkor tekintik szükségesnek az AD szisztémás kezelését, ha a betegség 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 AD kontroll alatt tartásához. A szisztémás kezelésre vagy azok a betegek alkalmasak, akiknél magasak az összetett pontozási értékelők (például: SCORAD, EASI), vagy azok a betegek, akik klinikailag nem reagálnak megfelelően a végrehajtott helyi kezelésre (funkcionális definíció) vagy azok a betegek, akik nem tudnak részt venni a szokásos mindennapi tevékenységekben a megfelelő kezelési protokoll betartása mellett (szociális definíció). Kiemelendő, hogy a szisztémás kezelés indikációja a beteggel kapcsolatos 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. A szisztémás kezelés megkezdése előtt fontos kizárni a releváns differenciál diagnózisokat, például a cutan T-sejtes lymphomát, és egyes esetekben a primer immundeficiencia szindrómákat [208], továbbá meg kell győződni a kedvezőtlen válasz hátterében álló potenciális kiváltó tényezőkről, például allergiás kontakt dermatitis, valamint a viselkedésbeli és oktatási okokról. A közelmúltig csak meglehetősen széles hatású immunszuppresszánsok, például szisztémás kortikoszteroidok (SCS), CyA, AZA, mikofenolát mofetil (MMF), gyomornedv-ellenálló bevonattal ellátott mikofenolát-nátrium és metotrexát (MTX) álltak rendelkezésre a nehezen kezelhető AD szisztémás ellátására [209]. Ezek többsége nem törzskönyvezett ebben az indikációban. Az SCS és a CyA hatása gyorsan kialakul és ezek alkalmazhatók az AD fellángolásainak kezelésére, valamint ideiglenesen, amíg kifejlődik a lassú-hatású szisztémás immunszuppresszánsok, például a MTX, az AZA és az MMF 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 teljes hatásosságának eléréséhez szükség van néhány hétre. A szisztémás gyógyszerekre vonatkozó ajánlások részben szakértői véleményeken, további szakirodalmakon és orvosi megfontolásokon alapulnak, és nem feltétlenül felelnek meg az Európában alkalmazott, nem-egységesített engedélyezési státuszoknak és elérhetőségeknek [209].

Ajánlás45

Azatioprin (AZA) alkalmazása javasolt azoknak az AD betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. (javaslat)

Az AZA egy pro-drug, amely in vivo gyorsan antimetabolitjává, 6-merkaptopurinná (6-MP) alakul át az imidazol oldallánc lehasadását követően. Elsődleges immunszuppresszáns hatását feltehetőleg a 6-MP metabolitjai, tioguanin nukleotidok útján fejt ki, amelyek a DNS-be beépülve gátolják annak szintézisét [210]. Az AZA hatékonysága hasonló a MTX-hoz, de elmarad a dupilumabétól és a CyA-tól az AD klinikai tüneteinek megszüntetése tekintetében. RCT-ban közzétették, hogy az AZA szignifikánsan felülmúlta a placebo hatását és a klinikai pontszámok (például: SCORAD) 26–39%-kal csökkentek 12 hét kezelés után [211]. A retrospektív vizsgálatok eredményei azonban sokkal kevésbé kedvezőek, ugyanis az AZA kezelés kudarcának aránya 30–57% között változik a nemkívánatos események vagy a hatékonyság hiánya miatt [212–214]. Egy megfigyeléses követési vizsgálatban, ahol 36 súlyos AD felnőtt beteget 24 héten át MTX-tal vagy AZA-nel kezeltek, kisebb mértékű javulást igazoltak a filaggrin-mutációkkal érintetteknel (36%, 13/36), mint azoknál, akiknél nem voltak filaggrin-mutációk [211]. AZA, vagy MTX 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 [211, 215]. 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 [211, 215]. Adagolása indikáción túli (off-label). Gyakran alkalmazott adagolás felnőtteknél és gyermekeknél 1–3 mg/ttkg naponta, és ha a tünet nem javul 3 hónapon belül, megfontolandó az AZA leállítása. Mint minden szisztémás kezelést, úgy az AZA-t is emolliensekkel, valamint szükség esetén lokális gyulladáscsökkentő kezelésekkel ajánljuk kombinálni AD betegeknél. Ha lehetőség van időben megmérni a tiopurin S-metiltranszferáz aktivitását, az AZA 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 dózisu AZA (0,5–1,0 mg/ttkg naponta) az első 4 héten,

igazoltan csökkentette a gastrointestinalis mellékhatásokat [216]. Amennyiben az AZA kezelés megkezdése előtt nem állnak rendelkezésre a tiopurin S-metiltransferázra vonatkozó eredmények, a szokásos kezelés felét lehet adni körülbelül 4–6 hétig a vérkép és a májprofil szoros monitorozása mellett, mielőtt bevezetnék a teljes kezelési adagot. Rövid- és középtávon a leggyakrabban jelentett súlyos dóziszfüggő hatások a hepatotoxicitás és a mielotoxicitás, gastrointestinalis zavarokkal együtt. Továbbá idioszinkráziás túlérzékenységi reakciók (például: láz, merevség, myalgia, arthralgia és alkalmanként pancreatitis) is előfordulhatnak [217]. Felmerültek aggályok a hosszú távú AZA-kezelés által kiváltott potenciális karcinogenitás (elsősorban laphámsejtes bőrrák és non-Hodgkin-lymphoma) kapcsán, különösen akkor, ha az AZA-t egyéb immunuszuppresszáns kezelési sémákkal kombinálták [218]. Indításkor teljes vérkép, vese- és májprofil javasolt, valamint tiopurin S-metiltransferáz-aktivitás (ha rendelkezésre áll), és krónikus fertőzések (például: hepatitis B/C, HIV) szűrése is megfontolandó. Követés során teljes vérkép, vese- és májprofil havonta két alkalommal 2 hónapig, majd havonta 4 hónapon át, azután kéthavonta és a dózis növelései esetén. Terhességi teszt az AZA terápia előtt és alatt lehetséges, amennyiben szükséges. Az AZA-nal együtt lokális kortikoszteroid- és/vagy kalcineurin gátló terápia is alkalmazható. A bőrrák kialakulásának emelkedett kockázata miatt az AZA-t nem szabad UV-fénnyel (UVA, UVB, PUVA) kombinálni. AZA alkalmazásakor fennáll a teratogén hatás elméleti kockázata. Ez a hatás olyan állatkísérleteken alapul, amelyekben nagyon magas AZA dózisokat alkalmaztak. A gyakorlatban azonban már több mint 30 éve alkalmaznak AZA-t szexuálisan aktív férfiaknál és nőknél, és nem találtak összefüggést a szer és a magzati rendellenességek előfordulása között. Úgy tűnik, a termékenységre nincs hatása. Egy szakértői állásfoglalás szerint az AZA 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 [218]. A szakértői jelentése szerint az AZA adagját 50%-kal csökkenteni kell, ha terhesség alatt is folytatják az alkalmazását. A fogamzás után nem ajánlott az AZA kezelés elindítása. Az AZA szoptatás alatti alkalmazása vitatott. Az Egészségügyi Világszervezet ajánlása szerint az AZA lehetséges mellékhatásai meghaladják a kezeléstől várható hatásokat és előnyöket [219], vizsgálatokban pedig felmerült, hogy az AZA szoptatás alatti alkalmazása növelheti az immunuszuppresszió és a karcinogenezis hosszú távú kockázatát a gyermeknél [220]. Az AZA nem engedélyezett AD kezelésére gyermekeknél, viszont előnyösnek bizonyult számos retrospektív gyermekgyógyászati esettanulmányban. Az AZA fő hátránya, hogy a kezelés csak 3–4 hónap elteltével éri el maximális hatását [221].

Ajánlás46

A ciclosporin (CyA) alkalmazása ajánlott a betegség-kontroll elérésére azoknál az AD betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. (erős ajánlás)

Ajánlás47

Ajánlott a CyA magasabb dózisaival kezdeni a kezelést a gyorsabb válasz elérése érdekében azoknál az AD betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. (erős ajánlás)

Ajánlás48

Ajánlott a potenciális vérnyomás-emelkedés és a vesekárosodás jeleinek szoros követése a CyA-t kapó AD betegeknél. (erős ajánlás)

A CyA a T-sejtek aktiválódását és proliferációját akadályozza meg azáltal, hogy gátolja az aktivált T-sejtek nukleáris faktorától függő citokintermelést. A CyA-t számos európai országban engedélyezték AD kezelésére és első vonalbeli lehetőségnek tekintik súlyos állapotú betegeknél, amennyiben más, újabb terápiák nem érhetők el vagy nem javallottak. A CyA nagyon hatásos AD-ben gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt, tolerálhatósága pedig jobb a gyermekeknél [222–224]. Közvetlen összehasonlító vizsgálatokban a CyA jobbnak bizonyult, mint a MTX, a prednizolon, az iv. immunglobulin, az UVA és az UVB, valamint hasonlóan hatásosnak bizonyult, mint a gyomornedv-ellenálló bevonattal ellátott mikofenolát-nátrium [211, 225]. Az AD rövid távú kezelése során a CyA magasabb adagja (napi 5 mg/ttkg) gyorsabb választ eredményez és hatásosabb, mint az alacsonyabb (napi 2,5–3 mg/ttkg) dózisok [211]. A CyA 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 [211]. A CyA engedélyezett ≥ 16 éveseknek, de már fiatalabb életkorban is alkalmazzuk, a transzplantációban elért eredményei alapján. A szokásos adagolás felnőtteknél 2,5–5 mg/ttkg naponta két egyenlő dózisban, illetve akut fellángolás esetén, rövidtávon 4–5 mg/ttkg naponta, míg 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 CyA-t is emolliensekkel, valamint szükség esetén helyi gyulladáscsökkentő kezelésekkel ajánljuk kombinálni AD betegeknél. A CyA alacsony terápiás indexszel rendelkezik, így 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 [214, 223]. Monitorozásában vérnyomás, teljes vérkép, vese- és májprofil követése a nemzeti irányelveknek megfelelően (például: indításkor, 4 hét elteltével, majd 3 havonta). A kezelés előtt megfontolandó a hepatitis B/C és a HIV szűrése. A CyA-val együtt TCS, vagy TCI terápia is alkalmazható. A bőrreakciójának kialakulásának kockázata emelkedett lehet, emiatt a CyA-t nem szabad UV-fénnyel (UVA, UVB, PUVA) kombinálni. A CyA igazoltan hatásos, biztonságos és jól tolerálható gyermekeknél és serdülőknél [222, 226]. A CyA alkalmazása megfontolható súlyos AD-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. Ha a terhesség során valószínűleg szükségessé válik szisztémás kezelés, a ciklosporin az elsőként választandó terápia [124].

Ajánlás49

Javasolt a szisztémás glükokortikoidok kizárólagos „mentő” kezelésként történő alkalmazása AD betegeknél a kiterjedt akut fellángolásokra. (javaslat)

Ajánlás50

Nem ajánlott a szisztémás glükokortikoidok hosszú távú alkalmazása AD betegeknél. (erős ajánlás)

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-inflammatorikus tulajdonsághoz vezet [227]. Csak néhány vizsgálat ismert felnőtt és gyermek AD betegeknél annak ellenére, hogy a klinikai gyakorlatban rendszeresen alkalmaznak SCS-t. Gyermekekkel és felnőttekkel végzett vizsgálatokban a SCS-k nem váltottak ki hosszú távú remissziót és gyakran fordult elő gyors visszaesés (rebound). A SCS-k szignifikánsan rosszabb hatékonysággal rendelkeznek, mint a CyA [222]. Adagolása akut fellángolás során a szokásos kezdődózisban 0,5 mg/ttkg naponta, azonban a kezelést abba kell hagyni vagy fokozatosan le kell csökkenteni, amilyen hamar csak lehet. Mint minden szisztémás kezelést, úgy a SCS-kat is emolliensekkel, valamint szükség esetén helyi gyulladáscsökkentő kezelésekkel ajánljuk kombinálni AD betegeknél. A SCS-k széles terápiás tartománnyal rendelkeznek. A toxicitás az átlag dózistól, az összdózistól és az alkalmazás időtartamától is függ. Nagy adagok és hosszú távú alkalmazás (jellemzően >0,5 mg/ttkg/nap) mellett fontos mellékhatások lehetnek a bőrtrófia, hízás, alvászavar, hangulatváltozások, hiperglikémia vagy újonnan kialakuló cukorbetegség, peptikus fekély/gastritis, csontritkulás, valamint a fertőzésekre való nagyobb fogékonyság. A betegeknél mellékveseszuppresszió is felléphet (különösen akkor, ha hosszú távon alkalmazzák azt), és a kezelési dózis fokozatos csökkentése esetén jelentkező rebound fellángolások magas kockázata mellett a dózis leépítése kihívásokkal járhat. Emiatt a SCS nem alkalmazható hosszú távú kezelésre sem felnőtteknél, sem gyermekeknél. Még a meglehetősen nagy dózis is egyszerűen elhagyható, fokozatos csökkentés nélkül, ha nem alkalmazzák tovább, mint három hét [228]. Akut „mentő” kezelésként való alkalmazás esetén nincsenek szokásos, monitorizálásra ajánlott változók meghatározva, hanem a betegeknél egyedi monitorozási szükségleteket kell figyelembe venni. Az AD egyéb kezelése közül egyik sem ellenjavallt SCS-k alkalmazása esetén. AD akut fellángolásainak orális glükokortikoidokkal való kezelése közepesen hatásos [222]. A SCS-k kedvezőtlen kockázat-haszon aránnyal rendelkeznek felnőtt és gyermek AD hosszú távú kezelése esetén.

Ajánlás51

A metotrexát alkalmazása javasolt azoknak az AD betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. (javaslat)

A MTX felszívódást gátló, amely akadályozza a sejtosztódást, a DNS/RNS szintézist és kijavítását, valamint a fehérjeszintézist, ezekkel összességében elnyomva az immunrendszer aktivitását. Az AD-ben kifejtett pontos hatása nem teljesen ismert, de feltételezhető a JAK/STAT útvonal gátlása [229]. A MTX-t évek óta alkalmazzák közép- és súlyos AD kezelésére, viszont csak korlátozott számú, nem randomizált, kontrollált vizsgálatban tanulmányozták a hatást és a kezelési protokollokat. Következésképpen az ajánlások elsősorban esettanulmányokon és szakértői konszenzuson [230-232], egy, a MTX-t felnőtteknél AZA-nal összehasonlító kontrollált vizsgálaton [233], valamint egy gyermekeknél végzett nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus vizsgálaton alapulnak [234]. Ezek együttesen alátámasztják azt, hogy a MTX közepesen hatékony, viszonylag biztonságos és jól tolerálhatóan tekinthető súlyos AD esetén gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt [235-237]. A MTX hatékonysága hasonló volt az AZA-hoz, ugyanakkor elmaradt a dupilumabétól és a CyA-étól az AD klinikai tüneteinek 16. hétre való megszűnését illetően. Azonban nincsenek olyan hosszú távú követéssel végzett közvetlen összehasonlító vizsgálatok, amelyek további összevetést tennének lehetővé. A hatás kialakulása több hetet vesz igénybe, a csúcshatás pedig hónapok

után tapasztalható, de a kezelési hatás létrejöttének gyorsasága az adagolástól függ [230-232]. Egy felnőtteken végzett vizsgálat szerint azoknál a betegeknek, akik számára nem jár előnnyel a MTX közepes (10–15 mg-os) heti dózisainak alkalmazása három hónapos kezelési időszak alatt, valószínűleg az emelt adagolás sem vált ki előnyöket, mindazonáltal a MTX dózisának lassú, fokozatos emelése alulbecsülheti a szer AD-ben történő alkalmazásában rejlő potenciált. Gyermekeknél heti 0,4 mg/ttkg ajánlott, ami szignifikánsan magasabb a felnőttek adagolásánál [230]. Heti 25 mg a széles körben alkalmazott maximális kezelési adag felnőtt és gyermek AD betegeknek. Adagolása indikáción túli (off-label) az AD-ban. Gyakran alkalmazott adagolása felnőtteknek kezdő adag 5–15 mg hetente; legnagyobb adag 25 mg hetente; gyerekeknek 0,3–0,4 mg/ttkg hetente. Akut fellángolásra és rövid távon nincs releváns adagolási módszer. Az orális és a szubkután bevitel egyenértékű alkalmazási módnak minősül. Azoknál a betegeknek, akiknél a hetente egyszer szájon át alkalmazott 15–25 mg MTX hatástalan vagy rosszul tolerálják azt, megpróbálható a MTX szubkután alkalmazása. Mint minden szisztémás kezelést, úgy a MTX-t is emolliensekkel, valamint szükség esetén helyi gyulladáscsökkentő kezelésekkel ajánlott kombinálni AD betegeknek. Szükséges folsav egyidejű alkalmazása a szer folsav-antagonista hatásával összefüggő gastrointestinalis és egyéb mellékhatásainak csökkentésére [238]. A MTX-t 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 MTX-t általában jól tolerálják és hosszútávú kezelésben is biztonságosnak tekinthető a tapasztalatok, valamint több, pikkelysömörben és reumatológiai betegségben szenvedő felnőtteken és gyermekeken végzett vizsgálat alapján [239, 240]. Monitorozás során teljes vérkép, vese- és májprofil indításkor, majd 4 hetente az első 3 hónapban, vagy a dózis növelését követően, később 8–12 hetente ajánlott. A PIINP monitorozása javasolt, ha elérhető. Szükség esetén fibroscan vagy májbiopszia végezhető. Krónikus fertőzések (például: 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. MTX és TCS, TCI vagy keskeny hullámsávú UV-fototerápia kombinációs alkalmazása megalapozott, biztonságosnak tekintett kezelési kombináció. A CyA egyidejű alkalmazása relatív ellenjavallatot képez. A MTX felnőtteknél és gyermekeknél egyaránt alkalmazható AD kezelésére. Szubkután bevitellel növelhető a biohasznosulás és a tolerálhatóság, valamint az adherencia is az orális használathoz viszonyítva. A MTX befolyásolja a termékenységet és teratogén. A fogamzóképes nőknek hatásos fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Ugyanez ajánlott azoknak a MTX-tal kezelt férfiaknak is, akik fogamzóképes nővel élnek együtt.

Ajánlás52

A mikofenolát mofetil/mikofenolsav AD kezelésében való alkalmazásának vonatkozásában tudományosan elfogadható bizonyítékok hiányában nem lehet támogató/elutasító ajánlást tenni. (nincs ajánlás, nincs javaslat)

A MMF az inozin-5'-monofoszfát-dehidrogenáz enzimet gátló mikofenolsav prodrugja, mely sav a guanozin nukleotidokat gátolja elsősorban a T- és B-limfocitákban, továbbá megakadályozza azok proliferációját. Emellett a mikofenolsav gátolja az adhézións molekulák glikozilálódását és kifejeződését is, valamint a limfociták és monociták toborzását a gyulladásos területekre [241]. Egy, a közelmúltban végzett szisztematikus áttekintés és metaanalízis [242] 18 vizsgálatot vett figyelembe, összesen 140 felnőtt és gyermek betegnél értékelte a MMF indikáción túli alkalmazásának hatékonyságát az egyéb első vonalbeli szisztémás szerekre refrakter vagy azokat nem toleráló AD betegeknek. 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 hatásig eltelt idő átlagosan $6,8 \pm 7$ hét volt. Adagolása AD-ben indikáción túli (off-label). Gyakran alkalmazott adagolás felnőtteknek napi 1–3 g, gyermekeknek 30–50 mg/ttkg naponta, jellemzően két egyenlő adagban. Mint minden szisztémás kezelést, úgy a MMF-t is emolliensekkel, valamint szükség esetén lokális gyulladáscsökkentő kezelésekkel ajánljuk kombinálni AD betegeknek. 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. Ellenőrzés során teljes vérkép, vese- és májprofil javasolt a terápia előtt, majd 2 hetente 1 hónapig; havonta 3 hónapig; ezt követően 2–3 havonta. Krónikus fertőzések (például: hepatitis B/C, HIV) nemzeti és helyi irányelvek szerinti szűrése javasolt. Terhességi teszt a mikofenolát mofetil terápia előtt és alatt szükséges lehet. A MMF-lel együttesen lokális kortikoszteroid- és/vagy kalcineurin gátló terápia is alkalmazható. Esettanulmányokban vizsgálták a MMF hatékonyságát és biztonságosságát gyermekeknek. A szer igazoltan pozitív kezelési választ adott minimális nemkívánatos hatások mellett, és úgy tűnik, hogy a betegek jobban tolerálták, mint az AZA-t [243].

Ajánlás53–56 – a biológiai szerek alkalmazása tekintetében [1]**Ajánlás53****A dupilumab ajánlott azoknak az AD betegeknek, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. (erős ajánlás)**

A dupilumab az első forgalomba került, teljesen humán IgG4 monoklonális antitest (mAb) AD kezelésében, kezdetben felnőttek ellátására, de a közelmúltban számos országban, így hazánkban is serdülőknél, majd a 6 évesnél idősebb gyermekeknél, később már a 6 hónapos kortól való alkalmazását 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 kontrolllos vizsgálatokban állapították meg középsúlyos–súlyos AD esetén [155]. A dupilumab szignifikáns klinikai hatást mutatott a súlyosság mértékének felmérésére alkalmazott 3 különböző mérési 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 AD esetében egyaránt [244]. Emellett a dupilumab engedélyezett középsúlyos–súlyos asztmában, eozinofil sejtes nyelőcsőgyulladásban és orrpolipózissal járó krónikus rhinosinusitisben, vagyis számos 2. típusú gyulladásos betegségben. A dupilumab engedélyezett adagolása felnőtteknél középsúlyos–súlyos AD esetén 600 mg-os szubkután kezdő dózis, amelyet kéthetenként alkalmazott (Q2W) 300 mg-os fenntartó dózisok követnek. Gyermekeknél a következő adagolási rendeket alkalmazzák: engedélyezett ≥ 0.5 éveseknek; 0,5–5 éves súlyos AD betegeknél 5–15 tskg között a kezdő dózis 200 mg, majd 4-hetente 200 mg fenntartó dózissal sc. injekció, míg 15–30 tskg betegeknél ebben az életkorban 300 mg kezdődózis után 4-hetente 300 mg sc. injekció adagolása ajánlott. 6–11 éves kor súlyos AD esetén 15–60 tskg-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 korban középsúlyos–súlyos AD formáiban <60 tskg esetén 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 éven át alkalmazták egy nyílt elrendezésű vizsgálatban középsúlyos–súlyos AD-ben szenvedő felnőtteknél, de ezek között voltak olyan betegek, akik korábban vizsgálatban vettek részt, így sokkal hosszabb ideig folytatták a gyógyszer nyílt elrendezés szerinti alkalmazását. A biztonságossági adatok összhangban voltak a korábban jelentett vizsgálatokkal és a dupilumab ismert biztonságossági adataival [245]. A dupilumab-kezelés általában jól tolerálható, rutin vérvizsgálatok végzése nem szükséges, viszont jelentős számú betegnél alakulhat ki kötőhártya-gyulladás (több mint a betegek 30%-nál egyes „valós körülmények közötti” elrendezésű vizsgálatok szerint), amelyek többségükben enyhék vagy középsúlyosak [246, 247]. A szemcseppekkel végzett topikális kezelés gyakran elegendő, nem szükséges abbahagyni a dupilumab kezelést [248]. A kezelést megelőzően, vagy a kezelés alatt nincs szükség biokémiai vagy műszeres vizsgálatokra a beteg állapotának monitorozásához. Egy III. fázisú vizsgálatban a TCS-dal kombinált dupilumab kezelést hasonlították össze placebo és TCS kombinációjával 52 héten át [249]. 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 hasonlóak 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 [156]. A TCS, TCI és UV-fényterápia alkalmazásával végzett kombinációs kezelés jól megalapozott. Különösen fontos a 2. típusú társbetegségekkel, például asztmával, orrpolipózissal járó allergiás rhinosinusitisszel és/vagy eozinofil nyelőcsőgyulladással érintett AD betegeknél a dupilumab-kezelés a felsorolt betegségekre is kifejeződő kedvező hatások miatt.

Ajánlás54**A lebrikizumab ajánlott azoknak az AD betegeknek, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. (erős ajánlás)**

A lebrikizumab jelenleg a középsúlyos–súlyos AD populációban engedélyezett 12 éves kor és 40 kg felett azoknak a betegeknek, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. A lebrikizumab jelenleg nem elérhető készítmény hazánkban. A lebrikizumab nagy affinitású, humanizált immunglobulin G4 monoklonális antitest, amely kifejezetten a szolubilis interleukin-13-hoz kötődik és szelektíven megakadályozza az IL-13R α 1/IL-4R α heterodimer receptor jelátviteli komplex létrejöttét. Egy randomizált, placebo kontrolllos, kettős vak, II.b fázisú vizsgálatban középsúlyos–súlyos AD-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) [250]. A lebrikizumab kezelésben részesülő csoportoknál az EASI pontszám, a viszketés NRS pontszáma és az IGA dóziszfüggő, statisztikailag szignifikáns javulását észlelték placebohoz viszonyítva. A lebrikizumab összes adagolása hatásosnak bizonyult; az optimális adagolási rend az alkalmazási előírás szerint a következő: indukciós fázisban 0. és 2. héten 500–500

mg lebrikizumab (alkalmanként 2–2 db 250 mg sc. injekció formájában), majd 2-hetente 250 mg injekció a 16. hétig (egyes betegeknél a klinikai választól függően a 2-hetes adagolás a 24. hétig folytatható), és utána 4-hetente 250 mg injekció fenntartó fázisban. 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 munkatársai az injekció beadási helyén fellépő reakciókat (1,3%), herpesz fertőzést (7,7%), klinikai tünetekkel nem járó eosinophiliát (3,2%), valamint kötőhártyagyulladást (9,6%) jelentettek a lebrikizumabbal kezelt betegeknél nemkívánatos eseményekként [251]. Megjegyzendő, úgy tűnik a lebrikizumab kevesebb szemészeti szövődést okoz, mint a dupilumab. A beszámolók alapján nincs szükség biokémiai vagy műszeres vizsgálatokra a kezelés monitorizálásához.

Ajánlás55

Az omalizumab AD kezelésében való alkalmazásának vonatkozásában megfelelő tudományos bizonyítékok hiányában nem lehet támogató/elutasító ajánlást tenni. (nincs ajánlás, nincs javaslat)

Az AD betegek többségénél emelkedett a szérumban az IgE-szintje, azonban az IgE patogén szerepe AD-ben továbbra sem ismert. Az anti-IgE antitestet, az omalizumabot, nagy sikerrel alkalmazzák asztma és krónikus spontán urticaria kezelésében, ám az AD-re vonatkozó adatok ellentmondásosak [252]. 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 [253], valamint kialakulnak az ebből következő immunológiai hatások. Számos esettanulmány és esetsorozat áll rendelkezésre [252], de csak néhány kontrollált vizsgálat, melyben az omalizumab terápiát tanulmányozták AD-ben [252, 254]. Összefoglalva az adatok az omalizumab mérhető, de közepes hatékonyságát mutatják az AD tüneteinek javítása terén [252, 265]. Nincsen olyan prediktív marker, amely összefüggésben állna a jobb klinikai válasszal, és a publikált bizonyítékok zöme rossz minőségű. Az omalizumab biztonságossága nagyon jó [252], de a megjósolhatatlan és statisztikailag alacsony hatékonyság nem teszi lehetővé az omalizumab általános ajánlását az AD kezelésében. Különböző adagolásokat vizsgáltak felnőtt AD betegeknél, a 2 hetente vagy 4 hetente alkalmazott 150–450 mg közötti tartományban. Wollenberg és munkatársai 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 [252]. Wang és munkatársai hasonló, régebbi, szisztematikus áttekintő közleményükben és metaanalízisükben szintén arra az eredményre jutottak, hogy a 700 NE/ml alatti IgE-szérumban koncentráció 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 [256]. Az anti-IgE alkalmazásának vizsgálata gyermekkori atópiás dermatitisben (ADAPT) klinikai tanulmánya az omalizumab gyermek betegekben fellépő súlyos, allergiás társbetegségekkel (asztma, allergiás rhinoconjunctivitis vagy élelmiszerallergiák) társult AD-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: $0,016 \times \text{testtömeg (kg)} \times \text{összesített IgE-szint (kE/l)}$ 2–4 hetenkénti injekciók formájában. A vizsgálat megmutatta, hogy az omalizumab szignifikánsan csökkentette a betegség súlyosságát és javította az életminőséget súlyos AD-ben szenvedő, emelkedett IgE-szintű (medián kezdeti össz. IgE: 8373 NE/l) gyermek betegekben placebohoz képest [254]. Ez a javulás azonban nem érte el a fő kimenetelre (objektív SCORAD) vonatkozó minimális, klinikailag számottevő különbséget. 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 [257]. Nem számoltak be arról, hogy az omalizumab kölcsönhatásba lépett volna az AD-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, fégfertőzés nagy kockázatának kitett felnőtt betegek közt végzett randomizált, placebo kontrollos vizsgálatban a parazitafertőzések előfordulási gyakoriságának szerény mértékű növekedését mutatták ki az aktív kezelési csoportban [258]. A beszámoló 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.

Ajánlás56

A tralokinumab ajánlott azoknak az AD betegeknek, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. (erős ajánlás)

A tralokinumab jelenleg a középsúlyos-súlyos felnőtt AD populációban engedélyezett, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. A tralokinumab jelenleg nem elérhető készítmény hazánkban. A tralokinumab teljesen humán IgG4 monoklonális antitest, amely az IL-13 neutralizálásával fejt ki hatását és az EMA 2021. nyarán engedélyezte alkalmazását. Két, 52 hetes, kettős vak, placebo kontrollos III. fázisú vizsgálatban középsúlyos-súlyos AD-ben szenvedő felnőttek kaptak randomizáltan vagy 300 mg szubkután tralokinumabot 2 hetente, vagy placebot [259]. A tralokinumab monoterápia felülmúlta a placebo hatását a 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 placebot. 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. A tralokinumab ajánlott adagolása 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 hetenként mérsékeltek 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 átváltított betegeknél. Biztonságosság tekintetében a két vizsgálatban a tralokinumabot kapó betegek 76,4%-ánál és 61,5%-ánál, míg a placebot 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 szövődést okozna, mint a dupilumab [259]. Lehetséges TCS, TCI és UV-fényterápia alkalmazásával végzett kombinációs kezelés is. A beszámoló alapján nincs szükség biokémiai vagy műszeres vizsgálatokra a kezelés monitorizálásához. A kombináció tekintetében egy további III. fázisú, kettős vak, placebo kontrollos vizsgálatban a TCS-sel kombinációban alkalmazott tralokinumab hatásosságát és biztonságosságát értékelték középsúlyos-súlyos AD betegeknél. A 16. héten szignifikánsan több tralokinumabbal kezelt beteg érte el az IGA 0/1 és EASI75 eredményt, mint placebóval kezelt betegek [260].

Ajánlás57–59 – a Janus-kináz (JAK) gátlók alkalmazása tekintetében [1]

A JAK család citoplazmatikus tirozin-kinázokból álló csoport, amelyet a JAK1, a JAK2, a JAK3 és a tirozinkináz-2 (TYK2) alkot [261]. A Janus-kinázok a citokinreceptor-láncok intracelluláris részéhez kapcsolódva funkcionális jelátviteli komplexeket hoznak létre és regulálják a gyulladásos folyamatot a sejtplazmában található transzkripció faktorok, az úgynevezett szignál transzducer és transzkripció aktivátor (STAT) aktiválása révén. Az aktiválódott STAT fehérjék dimereket alkotnak, amelyek a sejtmagba átkerülve vagy pozitív, vagy negatív irányban regulálják a gyulladásos mediátorok downstream célgén-expresszióját; ez azt sugallja, hogy a JAK aktivitásának gátlása hatásosabb lehet, mint egyetlen citokin célba vétele. A bőr gyulladásos citokin-jelátvitelének megbomlásán túl beszámoltak arról, hogy a JAK gátlása enyhíti a krónikus viszketést és javítja a bőr barrierfunkcióját a filaggrin nevű bőrbarrier-fehérje kifejeződésének szabályozásával [262, 263].

Ajánlás57

Az abrocitinib ajánlott azoknak az AD betegeknek, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. (erős ajánlás)

Az abrocitinib jelenleg hazánkban a középsúlyos-súlyos felnőtt AD betegeknél engedélyezett. 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), és helyi kezelésekkel kombinációban, a kezelésre adott válasz elérésében placebóval összehasonlítva (COMPARE vizsgálat) az IGA és EASI75 válasz mértékében. Például a 12. hétre EASI75 választ elért betegek aránya szignifikánsan magasabb volt 100 mg abrocitinib (~40–45%) és

200 mg abrocitinib (~61–63%) alkalmazásakor, mint a placebo használatakor (~10–12%) a MONO vizsgálatokban. A COMPARE vizsgálatban az EASI75 választ elért betegek aránya szignifikánsan magasabb volt 100 mg abrocitinib (~59%) és 200 mg abrocitinib (~70%) alkalmazásakor, mint placebo esetén (27%), és hasonló hatásosságot igazoltak a serdülőkkel végzett JADE TEEN vizsgálatban a 100 mg-os és a 200 mg-os dózisra vonatkozóan is [264]. Fontos, hogy a COMPARE vizsgálatban (amelyben dupilumabot alkalmaztak az összehasonlító készítményt tartalmazó vizsgálati karon) magasabb válaszadó arányt figyeltek meg 200 mg abrocitinibbel, mint dupilumabbal a súlyos betegek alcsoportjában (p-értéket nem számítottak) 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 AD-ben szenvedő betegeknél, mint dupilumabbal [265]. Az abrocitinib 100 mg-os és 200 mg-os napi dózisa engedélyezett, az alacsonyabb dózist serdülők számára ajánlják kezdőadagként (egyelőre hazánkban a szakmai vélemény elkészültének idejében a készítmény csak felnőtt AD betegek számára elérhető). Egy vizsgálatban a kezelésre adott válasz visszatérését tanulmányozták fellángolást követően: a vizsgált 1233 beteg közül 798 indukcióra reagáló beteget (64,7%) találtak. 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 csoportok 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 EASI75 választ a mentő kezeléssel [266]. A II. és III. fázisú vizsgálatok betegeinek hosszú távú követése, valamint egy hosszú távú kiterjesztéses vizsgálat alapján, a teljes betegszám 2856 fő volt (1614 beteg; az expozíció ≥ 24 hét volt 1248 betegnél és ≥ 48 hét volt 606 betegnél (maximum 108 hét)). A placebo kontrolllos kohorszban (n=1540) előforduló dóziszfüggő (200 mg, 100 mg, placebo mellett) nemkívánatos események 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 vérlemezkeszám átmenetileg, dóziszfüggő módon csökkent; 2718 betegből 2 főnél (200 mg-os csoport) volt a vérlemezkeszám $< 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ a 4. héten. Az incidenciarány (IR) a 200 mg-os és a 100 mg-os csoportban sorrendben 2,33/100 beteg és 2,65/100 beteg volt súlyos fertőzésre, 4,34/100 beteg és 2,04/100 beteg volt herpes zosterre, valamint 11,83/100 beteg és 8,73/100 beteg volt HSV-re vonatkozóan [267]. A gyógyszergyár mellkasfelvétel, CK-szint, fertőzésre irányuló szűrés (HIV, hepatitis B és C, valamint tbc), továbbá teljes vérkép, vese-, lipid- és májprofil elvégzését ajánlja kiinduláskor. A monitorizálás követelményei hasonlóak más JAK-gátlókhoz. Azt ajánljuk, hogy a hagyományos immunszuppresszív gyógyszerekre vonatkozó helyi protokollnak megfelelően végezzék a monitorozást a terápia során. Eddig még nem publikáltak olyan vizsgálatokat, amelyekben az abrocitinib és más szisztémás kezelések alkalmazását hasonlították össze, így a lehetséges eredményes és biztonságos kombinációkról nem tudunk nyilatkozni.

Ajánlás58

A baricitinib ajánlott azoknak az AD betegeknek, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. (erős ajánlás)

A baricitinib hazánkban elérhető, szájon át alkalmazható, szelektív JAK1- és JAK2-gátló, mely 2 éves életkortól alkalmazva törzskönyvezett. A szert egy II. fázisú, valamint több III. fázisú vizsgálatban tanulmányozták középsúlyos-súlyos AD-ben szenvedő felnőtteknél, naponta egyszer 1 mg, 2 mg és 4 mg dózisban placebóval összehasonlítva. Az eredmények (GRADE besorolás szerint közepes erősségű bizonyosság) szerint szignifikáns javulást tapasztaltak az EASI tekintetében a kiinduláshoz képest a 16. hétig, különösen a két nagyobb dózisinál (napi 2 mg (átlagos különbség: 5,6 pontos csökkenés; 95%-os CI: 0,4–10,9) és napi 4 mg (átlagos különbség: 5,2 pontos csökkenés; 95%-os CI: 0,1–10,4), és hasonló hatásosságot igazoltak ezekben a vizsgálatokban az IGA pontszámában. A TCS egyidejű alkalmazása egy vizsgálatban volt engedélyezett [268]. Az akut kezelésben való alkalmazásáról 52 hetes követési adatok igazolják a hatékonyság fennmaradását [269]. Nincs olyan vizsgálat, amelyben az akut fellángolások kezelését tanulmányozta volna [270]. A baricitinib leggyakoribb mellékhatásai klinikai vizsgálatokban az emelkedett LDL-koleszterin szint, felső légúti fertőzések, akne és fejfájás. A baricitinib kapcsán jelentett fertőzések között a HSV 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 betegéig kaptak baricitinibet (medián időtartam: 310 nap): EH (n = 11), cellulitis (n = 6) és pneumonia (n = 3). Négy opportunist fertőzésről számoltak be [271]. Látható volt a CK átmeneti emelkedése, különösen jelentős testmozgás után. A placebo kontrolllos időszakban nem számoltak be malignitásokról, gastrointestinalis perforációkról, pozitív cardiovascularis eseményekről vagy tuberculosisról a baricitinibbel kezelt betegeknél. A HSV 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. A gyártó azt tanácsolja, hogy hepatitis B gyanúja esetén irányítsuk a beteget hepatológushoz. A lipid- és májprofil rendszeresen monitorozni kell a kezelés megkezdése után. Tanácsos az esetleges hematológiai rendellenességekre irányuló szűrést is végezni. A gyakorlatban ugyanazokat a kiindulási szűrvizsgálatokat ajánljuk, mint az abrocitinib

esetében, a hagyományos immunszuppresszáns gyógyszerekre vonatkozó helyi protokoll szerint végzett követéssel. Eddig még nem publikáltak olyan vizsgálatokat, amelyekben a baricitinib és más szisztémás kezelések együttes alkalmazását hasonlították össze AD-s betegekben, de a metotrexáttal adott kombinációs terápia jól megalapozott kombinációs kezelési séma a rheumatoid arthritis ellátásában [272]. Az egyidejű gyulladásos betegségekből, például rheumatoid arthritis, szenvedő betegek várhatóan kedvező hatásokat tapasztalnak. Az AD gyermekkori formájában is (2 éves kortól) törzkönyvezett a baricitinib, melyet a dózis módosításával az alkalmazási előírás szerint kell adagolni.

Ajánlás59

Az upadacitinib ajánlott azoknak az AD betegeknek, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. (erős ajánlás)

Az upadacitinibet serdülőknél (12 évesek és idősebbek) és felnőtteknél engedélyezték AD-ben. Az upadacitinib szintén a Janus-kináz (JAK) 1 inhibitora. A szer hazánkban elérhető. Egy II. fázisú, 16 hetes vizsgálatban 167 felnőtt beteg esetén az upadacitinib három különböző dózisát (napi 30 mg, napi 15 mg és napi 7,5 mg) hasonlították össze placebóval AD-ben [273]. Az upa mindegyik adagolási csoportban felülmúlta a placebót az EASI-javulás 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, az NRS viszketés és a POEM pontszámában is. Az azóta közzétett vizsgálatokban hasonló hatékonyságról számoltak be [274-276]. Az upadacitinib 15 mg-os és 30 mg-os dózisokban engedélyezett. Elérhető 52 hétig tartó követés, amely a 16 hetes vizsgálatokhoz hasonló hosszú távú hatásossági és biztonságossági profilt igazolt [277]. Nem végeztek olyan vizsgálatot, amelyben akut fellángolás kezelését tanulmányozták volna, és jelenleg 12 évesnél fiatalabb betegekben nincs törzkönyveztve. A nemkívánatos események összesített incidenciája 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 hasonlóan bizonyultak az azóta jelentett vizsgálatokban is [273]. Az upa leggyakrabban jelentett nemkívánatos eseményei a felső légúti fertőzések és az akne voltak. A súlyos nemkívánatos események összesített incidenciája 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. A gyártó azt tanácsolja, hogy a kezelés megkezdése előtt a betegeket szűrjék hepatitis B-re és C-re, valamint tbc-re. A lipid- és a májprofil meg kell határozni kiinduláskor, 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 immunszuppresszáns gyógyszerekre vonatkozó helyi protokoll szerint végzett követéssel. Eddig még nem publikáltak olyan vizsgálatokat, amelyekben az upadacitinibnek más szisztémás kezeléssel együttes alkalmazását vizsgálták volna AD-s betegekben, de a MTX-tal való kombináció jól megalapozott kezelési séma a rheumatoid arthritis ellátásában [278]. Az egyidejűleg gyulladásos betegségekből is, például rheumatoid arthritis, szenvedő betegek várhatóan kedvező hatásokat tapasztalnak. Az upadacitinib már engedélyezett ebben az indikációban.

Ajánlás60

Egyéb szisztémás kezelések AD-ben történő alkalmazásának tekintetében megfelelő tudományos bizonyítékok hiányában nem lehet támogató/elutasító ajánlást tenni. (nincs ajánlás, nincs javaslat) [1]

A közelmúltban kezdtek tanulmányozni a hisztamin-4-receptor (H4R)-gátló antihisztaminokat középsúlyos-súlyos AD 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) [279]. 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 [280]. 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 AD léziók és a viszketés kezelésében.

Az immunadszorpciót AD-ben szenvedő, emelkedett össz. IgE szintet mutató betegekben alkalmazták arra a feltételezésre alapozva hatását, hogy az IgE csökkentése a betegség javulását eredményezheti. A hízósejt-stabilizátorok gátolják a hízósejtek degranulációját, ezáltal megakadályozzák a hisztamin és egyéb mediátorok felszabadulását. Az intravénás immunglobulin (IVIG) immunmódosító terápiaként alkalmazható gyulladásos és autoimmun betegségekből. A montelukaszt egy ciszteinil leukotriénreceptor-antagonista, amely gátolja az LTD₄, az LTC₄ és az LTE₄ hatását. Az apremilaszt egy kis molekula, foszfodiészteráz- (PDE) 4-inhibitor, amelyet arthritis psoriatica és középsúlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésére engedélyeztek. Az immunadszorpciót, a hízósejt-stabilizátorok, az IVIG, a montelukaszt és az apremilaszt alkalmazását ugyan az AD korábbi irányelvei tárgyalták,

de a jövőben várhatóan csupán szórványos alkalmazása elképzelhető, hisz számos újabb, hatékony és biztonságos kezelés vált elérhetővé.

Ajánlás61–65 – az „elkerülési technikák” tekintetében [1]

Ajánlás61

Ajánlott az AD betegek tüneteit kiváltó egyedi tényezők azonosítása (például: kimutatott kontakt szenzibilizáció esetén az atópiás személy (akár felnőtt, akár gyermek) kerülje az igazolt kontakt allergéneket, mint például: illatanyagok, tartósítószerke), hogy a későbbiekben mód legyen ezek elkerülésére, és így hosszabb ideig tarthasson a remisszió vagy a tünetmentesség. (erős ajánlás)

Ajánlás62

Ajánlott, hogy a szenzitizált, anamnesztikusan a bőrtünetek exacerbációról beszámoló betegek a lehető legnagyobb mértékben kerüljék a pollent, a házior atkát és az elhalt állati hámsejteket, amivel elkerülhető az AD tünetek „fellángolása”. (erős ajánlás)

Ajánlás63

Ajánlott, hogy az érzékeny bőrű betegek kerüljék az irritáló ruházatot (például: durva szál as gypjút), így elkerülhető az AD exacerbációja. (erős ajánlás)

Ajánlás64

Javasolt, hogy az AD betegek a stressz leküzdésére alkalmas technikákat tanuljanak (például: edukációs programok). Egyes esetekben tanácsadás vagy pszichoterápia javasolt azoknál az AD betegeknél, akik alkalmasak szisztémás kezelésre. (javaslat)

Ajánlás65

Ajánlott, hogy az AD betegek a tünetek megelőzése érdekében kerüljék a dohányfüstöt (erős ajánlás)

Szenzibilizált atópiás betegeknél a pollenek által okozott fellángolások megfigyelhetők. Az AD exacerbációja előfordulhat bőrrel való közvetlen érintkezés, vagy a pollen allergének belégzése útján [281]. Hivatalosan még nem mutatták ki, hogy a pollenek elkerülése az AD 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 (például: fűnyírás). Szintén tanácsos gyakran szellőztetni a belső tereket esőben vagy éjszaka/kora reggel, valamint különleges pollenszűrővel felszerelt légkondicionálót használni. A bőr lehetőleg ne érintkezzen pollent hordozó ruhával vagy háziállatokkal. A magashegyi klíma ajánlható, ugyanis alacsonyabb a pollenmennyiség, mint a szokásos élettereken [40, 58]. Ezeket az intézkedéseket azonban nem mindig könnyű betartani [58]. Javasolt a környezeti kontakt allergének elkerülése, mivel az AD betegek körében fokozott a kontakt szenzibilizáció kialakulásának veszélye a bőrbarrier defektus és a számos externa használatának eredőjeként. Kimutatott kontakt szenzibilizáció esetén az atópiás személy (akár felnőtt, akár gyermek) kerülje az igazolt kontakt allergéneket (például: illatanyagok, tartósítószerke), és ezektől mentes bőrápolási szereket, valamint lokális készítményeket alkalmazzon [282-289]. Az AD betegeknél előfordulhatnak házioratka (HDM) okozta fellángolások. A házior atka egyes, specifikus IgE- vagy bőrteszttel azonosított allergénjei enzimatis aktivitással rendelkező vegyületek, amelyek képesek tönkretenni a bőr permeabilitási barrierjét, valamint ekcémás gyulladást válthatnak ki szenzitizált atópiás egyénekben. A HDM elkerülése atópiás fellángolások megelőzésében némileg ellentmondásos bizonyítékokkal támasztható alá [290-292]. Az expozíció csökkentésére szolgáló intézkedések például a matracvédő használata, a megfelelő beltéri légcsere (szűrő, alapos szellőztetés), a fal magas hőmérsékleten történő lemosásának kerülése [58]. A HDM a porban előforduló gyakori beltéri allergén, amely rendszeres takarítással csökkenthető. A teljes kiküszöbölés például: huzatok használatával nem lehetséges. Állatszőr okozta allergia esetén ajánlott a tünetek kiváltásában szerepet játszó állatok kerülése [58]. Különösen a macska allergénekkal szembeni expozíció lehet kockázati faktor a gyulladáso bőrelváltozások, valamint légúti tünetek kialakulására a szenzitizált AD betegeknél [293] A kutyák kivételt jelenthetnek, ugyanis felmerült, hogy a kutyatartás általánosan védelmező hatást fejt ki az AD kialakulását illetően [294]. A meleg és a túlzott verejtékezés az AD-s betegek viszketését súlyosbító legfontosabb tényezők közé tartozik [295]. 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 [296, 297]. 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 a testmozgás kiválthatja-e az AD-t [295]. A testmozgás gyakran vezet ugyan verejtékezéshez, de ez fontos úgy a testi, mint a lelki egészség szempontjából és az AD-s betegeket nem szabad a testmozgás kerülésére bátorítani. AD 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 [298]. Nem állnak rendelkezésre jó minőségű vizsgálatokból származó bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy bizonyos textíliák enyhítenék az AD súlyosságát [298, 299]. Általánosságban kerülendő a durva szálú textíliák, például egyes gyapjúruhák és szorosan fedő, túlhevüléshez vezető ruhák. Ezt leszámítva a ruházatot illetően a személyes preferencia alapján kell döntést hozni. Az AD-s betegek többsége jól tolerálja a selymet és a pamutot, míg a gyapjúval való érintkezés gyakran vált ki irritációt. Jó minőségű bizonyítékokkal alátámasztott, hogy az AD depresszióval, szorongással és az életminőség romlásával társul [300, 301]. Nehéz vizsgálni, hogy a pszichés stressz oka vagy következménye az AD exacerbációjának. Sok esetben valószínűleg mindkettő állítás igaz. Pozitív korreláció áll fenn az anyai stressz és az utódban kialakuló AD között [302, 303]. Bár nincsenek nagyobb vizsgálatokban gyűjtött bizonyítékok, a betegek beszámolóí szerint a stressz fokozza a viszketést és a betegség fellángolását [304, 305]. Egy szisztematikus áttekintő közleményben, amelyben a légszennyezés és az AD 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 AD prevalenciáját. A PM_{2,5} csoportot elsősorban szerves szénvegyületek, nitrátok és szulfátok alkotják. A nagyobb (PM₁₀) részecskékkel vagy SO₂-vel szembeni, nagyobb léptékű expozíciót illetően az áttekintő közleményben nem mutattak ki az AD prevalenciájára kifejtett hatást [306, 307]. Az AD egyes vizsgálatokban 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 a csecsemő hálószobájában a 6. hónapban és AD a 36. hónapban, valamint nitrogén-dioxid; utóbbit négy különböző vizsgálatban azonosították az AD rizikófaktoraként [308]. Eddig még nem írták le megfelelően a szennyező anyagok szerepét a már fennálló AD kiváltásában. Egy metaanalízisben szignifikáns összefüggést állapítottak meg az AD 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 füstexpozíció által az AD 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 AD prevalenciájával és súlyosságával [309].

Ajánlás66–73 – az étrendi beavatkozások tekintetében [1]

Ajánlás66

Ajánlott elvégezni a diagnosztikai eljárásokat az IgE mediálta ételallergia tisztázására (étel-specifikus IgE és/vagy prick teszt (SPT) diagnosztikai eliminációs étrendek és terheléses vizsgálatok) azoknál az AD betegeknél, akiknek a kórelőzményében élelmiszer által kiváltott azonnali tünetek szerepelnek. (erős ajánlás)

Ajánlás67

Ajánlott elvégezni 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 AD betegeknél, akiknek a kórelőzményében élelmiszer által kiváltott tünetek szerepelnek, beleértve az AD súlyosbodását. (erős ajánlás)

Ajánlás68

Javaolt a diagnosztikai eljárások elvégzése az AD kiváltó tényezőjeként szereplő ételek tisztázására (étel-specifikus IgE és/vagy SPT, eliminációs étrendek és terheléses vizsgálatok) azoknál a közepesúlyos-súlyos AD betegeknél, akiknek a kórelőzményében élelmiszer által kiváltott AD vagy ennek gyanúja szerepel. (javaslat)

Ajánlás69

Csak azután ajánlott a terápiás eliminációs étrend bevezetése, miután a betegnél felállították az ételallergia vagy az étel-indukált ekcéma diagnózisát AD-ben (erős ajánlás)

Ajánlás70

Ajánlott a gyermekek IgE által mediált ételallergiájának újraértékelése egy-két évig tartó szigorú eliminációs étrendet követően. (erős ajánlás)

Ajánlás71

Nem ajánlott általános étrendi megszorítások alkalmazása (például: egyéb kiegészítő készítmények szedése, bizonyos ételek, például: tehéntej, glutén általános elhagyása) az AD kizárólagos kezelésére. (erős ajánlás)

Ajánlás72

Probiotikumok AD-ben történő alkalmazásának tekintetében megfelelő tudományos bizonyítékok hiányában nem lehet támogató/elutasító ajánlást tenni. (nincs ajánlás, nincs javaslat)

Ajánlás73

Nem ajánlott vitaminok alkalmazása az AD kizárólagos kezelésére. (erős ajánlás)

A közép- és súlyos AD-ben szenvedő gyermekek kb. harmadánál dokumentáltak ételallergiát [310, 311]. Az ételallergiának közül leggyakrabban a tehéntej, a tyúktojás, a földimogyoró, a szója, dió és a hal felelős az azonnali típusú ételallergiáért és az AD exacerbációjáért kisgyermekeknél; és a kiváltó élelmiszer az életkortól függően változik [312]. Nagyobb gyermekeknél, serdülőknél és felnőtteknél a pollenhez társuló ételallergiát is figyelembe kell venni [313-314]. AD betegeknek három különböző klinikai reakciómintázatról számoltak be, a tünetek típusától és kialakulásuk idejétől függően [312, 315]. Az azonnali típusú, nem-ekcémás reakciókat rendszerint az IgE mediálja, amik az allergén bevitele után 2 órán belül megjelennek, és bőrtünetei a csalánkiütés, az angiooedema, a kipirulás és a viszketés, illetve anaphylaxia esetén a gyomor-bélrendszer, a légutak vagy a cardiovascularis rendszer azonnali típusú reakciói jelentkezhetnek. A betegek 74%-ánál fordulnak elő bőrtünetek. Ezen túlmenően, gyermekeknél átmenetileg morbilliform kiütés is felléphet 6–10 órával a kezdeti azonnali reakciót követően, mely néhány órán belül eltűnik és ezt „késői típusú” IgE-mediálta válasznak tekintjük [315, 316]. Izolált ekcémás, késői típusú reakciók rendszerint az allergén bevitele után 6–48 órával lépnek fel, köztük az ekcéma fellángolása az AD predilekciós helyein. Az ilyen izolált ekcémás reakciók azonban ritkák [313]. 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 [314, 317]. Az étel-szenzitizáció azonosításához részletes klinikai kórelőzményt kell felvenni és *in vivo* (prick teszt – SPT), valamint *in vitro* tesztek (szérum specifikus IgE) kell végezni az ételallergiára vonatkozó irányelvekben részletesen ismertetettek szerint [318]. Az *in vitro* tesztek különösen hasznosak, ha egy adott élelmiszer bőrtesztjéhez szükséges anyag nem áll rendelkezésre a rutin diagnosztikai alkalmazás során, illetve ha nem lehet bőrtesztet végezni (például: tünetes dermatographizmus, vagy a bőr UV- és gyógyszer-indukálta hiporeaktivitása, kiterjedt ekcéma, vagy antihisztaminok alkalmazása miatt). Továbbá az étel-specifikus IgE segítségével jobb *in vitro* 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 specifitást tehetnek lehetővé, mint az ételkivonatokkal történő tesztelés egyes ételek esetében (például: Gly m 4 pollennel összefüggő szójaallergiában, Ara h2 földimogyoró allergiában). Az atopy patch tesztek (APT) nem számítanak rutinszerűen alkalmazott eszközöknek, ugyanis még mindig nem érhetők el standardizált tesztanyagok. Az APT-ket saját készítésű ételanyagokkal végzik, a friss étel 1:10 arányú sóoldatos hígítását helyezik 24–48 órán át a tünetmentes bőrre [319]. Az APT-k eddig igazoltan javították a bőrteszt pontosságát tehéntej-, tyúktojás-, gabonaféle- és mogyoróallergiák diagnosztizálása esetén AD betegeknek [320-323]. Az azonnali típusú reakciónál prick teszt pozitívítás 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 [318]. 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 [324]. AD-ben a provokáció legkomolyabb háttulütője, hogy nem feltétlenül teszi lehetővé a placebo reakciók és az AD 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 [317, 318]. Az ismételt ételexpozíción alapuló terheléses vizsgálatok lehetővé teszik a késleltetett nemkívánatos válaszok felmérését [317]. Az azonnali reakciókkal társuló minden élelmiszer kerülni kell. Mindazonáltal javasolt elvégezni a tehéntej- és tyúktújtás-allergia újraértékelését AD-s csecsemőknél és kisgyermekknél 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 nyolc randomizált, kontrollált vizsgálatban tanulmányozták az eliminációs étrend AD-re kifejtett hatását [325]. Ennek alapján nincs meggyőző bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a tehéntejet, vagy tyúktújtást nem tartalmazó étrend általánosságban előnyös lenne AD betegeknek. Továbbá nincsen arra utaló bizonyíték, hogy az elemi vagy néhány élelmiszer korlátozó diéta alkalmazása előnyös lenne véletlenszerűen kiválasztott AD betegekben. Figyelembe kell venni ennek kapcsán, hogy az eliminációs étrendek nehezen tarthatók be még egy klinikai vizsgálat motiváló közegében is, és az AD 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 tyúktújtás elhagyása az étrendből előnyösnek bizonyult az AD kontrolljára vonatkozóan olyan betegeknek, akiknél bizonyítottan szignifikáns szenzibilizáció lépett fel tyúktújtással szemben [326]. Ennek megfelelően az Amerikai Bőrgyógyászati Akadémia a tyúktújtás korlátozását ajánlja azoknál az AD-s betegeknek, akik klinikailag tyúktújtás-allergiának bizonyultak [327]. Ezt a megközelítést kell követni az adott betegeknek jelentősnek bizonyuló egyéb ételallergiák esetén is. A felnőtt atópiás betegek körében a klasszikus ételallergiák előfordulása nagyon csekély (1–2%), náluk elsősorban az orális allergia szindrómára (pollen-gyümölcs, zöldség, fűszer keresztreakciók), illetve a mediátordús (biogén aminokban gazdag) ételek tünetprovokáló hatására (viszketés, dermatitis fellobbanása) kell figyelni, így étrendjük összeállításánál is ezt kell figyelembe venni [328, 329]. A probiotikumok hatását – például *Lactobacillus* keverékek – már tanulmányozták AD-ben, és bizonyos körülmények között javulást kiváltó hatásukat észlelték [330]. Más vizsgálatokban nem igazoltak szignifikáns hatásokat [331, 332]. Egy 800 csecsemő bevonásával végzett vizsgálatban egy prebiotikum-keverék hatását tanulmányozták, amelynek az eredmények alapján kedvező hatásai lehetnek az AD kialakulásának megelőzésére [333]. Egy Cochrane-adatbázison alapuló friss áttekintő közleményben 39 randomizált, kontrollált vizsgálatot azonosítottak, amelyekbe 2599 résztvevőt randomizáltak [334]. A szerzők következtetése alapján a probiotikum alkalmazásának mellőzésével összehasonlítva a jelenleg elérhető probiotikumtörzsek valószínűleg csekély mértékben, illetve egyáltalán nem javítják az ekcéma beteg által érzékelt tüneteit. Tan-Lim és munkatársai 2020-as szisztematikus áttekintő közleményükben arra az eredményre jutottak, hogy egyes probiotikumkészítmények (*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 AD esetén [335]. Egy étrend-kiegészítőket – köztük a halolajat, D-vitamint vagy E-vitamint – vizsgáló szisztematikus áttekintő közlemény arra a következtetésre jutott, hogy nincs meggyőző bizonyíték az AD-ben alkalmazott étrend-kiegészítők hasznosságára vonatkozóan [336]. 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 kontrollcsoport összevetésekor, valamint nem mutattak szignifikáns különbséget a D3-vitamint és a szimbiotikumot kapó csoport között ($p = 0,661$) [337]. Egy másik randomizált, kontrollált, a vizsgálati készítményt 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 hidrokortizon-testápoló gyorsabban idézte elő az ödéma, erythema, excoriatio és pruritus enyhülését (a két oldal között nem mutatkozott statisztikai különbség) [338]. 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 AD elleni védő hatást fejtett ki a gyermeknél, míg a terhesség alatti dohányzás és az AD családi kórelőzménye növelte az AD kockázatát a gyermek számára. Nem figyeltek meg

összefüggést az AD 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 [339].

Ajánlás74–75 – az allergén specifikus immunterápia (AIT) alkalmazásának tekintetében [1]

Ajánlás74

Nem ajánlott az AIT monoterápiában történő alkalmazása az AD rutinszerű ellátására. (erős ajánlás)

Ajánlás75

Javasolt az AIT alkalmazásának megfontolása egyes aeroallergén szenzitizált és a kiváltó allergénexpozíciót követően klinikai exacerbációt mutató AD betegnél. (javaslat)

Az allergiás betegeknek fellépő tünetek oka, hogy a szenzitizált egyének allergiás immunválasszal reagálnak egy egyébként ártalmatlan allergénre. Az 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 [340, 341]. 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 [342]. 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 allergénkivonatokat ajánlanak. Az AIT alkalmazható sublingualis, oralis, subcutan úton, de a közelmúltban a transdermalis és az intralymphaticus formával is próbálkoztak [340]. Ezek közül leggyakrabban a sublingualis (SLIT) és a subcutan (SCIT) megoldást alkalmazzák, melyek egyformán hatékonyak és biztonságosak, azonban a SLIT alkalmazás nagyobb szabadságot nyújt a betegnek, míg a SCIT jobb terápiakövetést és kezelési fegyelmet biztosít. Mind a SCIT, mind a SLIT esetében alacsony terápiakövetést tapasztaltak, és változó mértékű volt a terápiasismeret. Egy metaanalízis szerint a SCIT abbahagyásának aránya 6 és 84% között, a SLIT abbahagyásának aránya pedig 21 és 93% között változott [343]. Már vizsgálták az allergén-szenzibilizáció szerepét az AD 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 [341, 344]. A legfontosabb allergénforrások egyike AD-ben a házioratka, ugyanis az expozíció egész évben fennáll, de a pollen allergének szerepét is vizsgálták az AD 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 AD tünetekre releváns, I. típusú szenzibilizációk jelenlétében, viszont csak házioratkára szenzibilizált betegeket tanulmányoztak AD-s betegek nagyobb vizsgálataiban. A SCIT-re vonatkozó adatok erősebbek, mint a SLIT-re vonatkozóak, és az egyik vizsgálat szerint a súlyos AD betegek (SCORAD >50) jobb eredményeket mutattak, mind az enyhe AD betegek [345]. Az utóbbi években különböző próbálkozások történtek az AIT AD-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) [346]. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az általános hatás az AIT előnyét mutatta, de az eredményekből nem lehetett elegendő következtetést levonni és ajánlást tenni. 2013-ban Bae és munkatársai metaanalízisükben 8 vizsgálatot elemeztek [347]. A szerzők következtetése szerint az általuk elvégzett metaanalízis közepes szintű bizonyítékot szolgáltatott az AIT AD-ben való hatékonyságára vonatkozóan. Gendelman és Lang a SCIT és SLIT kapcsán 2013-ig megjelent kettős vak, kontrollált vizsgálatokat elemezte, 8 vizsgálatot feldolgozva [348]. Mivel súlyos módszertani hiányosságokba ütköztek, a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy csak gyenge ajánlást lehet tenni az AIT AD-s betegekben való direkt alkalmazására. A közelmúltban egy pilot vizsgálatban az AD-s betegeknek alkalmazott adjuváns SLIT kezelés hatásosságának adatait közzétették. Az eredmények kedvező hatékonyságot és klinikai választ jeleztek enyhe-középsúlyos AD-ben. Továbbá a szerzők megfigyelése szerint az AIT a bőr permeabilitási barrierjének funkcióját is javította [349]. Egy Cochrane adatbázison alapuló szisztematikus áttekintő közleményt publikáltak 2016-ban, amiben a szerzők 12 vizsgálatot dolgoztak fel, majd arra jutottak, hogy ennyire kevés vizsgálat nem elegendő következtetések levonásához [350]. Bőrgyógyászati társaságok legfrissebb irányelvei javasolják az AIT hatásának felmérését aeroallergénekre szenzitizált, a tüneti terápiára nem teljes mértékben reagáló AD betegeknek. Az AIT elrendelését egyedileg kell megfontolni minden betegnél. Ennek során értékelni kell a kockázat-előny arányt és egyeztetni kell a beteggel [351]. Ezen bizonyítékok

alapján javasolt az AIT alkalmazásának megfontolása egyes háziporátka, nyírfa- és fűpollen szenzitizált betegben, ahol a kiváltó allergénnel szembeni expozíciót követően az AD klinikai exacerbációja lépett fel, vagy a releváns allergénnel az APT pozitív eredményt adott. Továbbá AIT alkalmazható légúti atópiás betegségeiben szenvedő betegeknél, akiknél az adott terápiás eljárás az engedélyezett indikációnak megfelel, és az AD társbetegségként van jelen.

Ajánlás76–80 – a komplementer medicina alkalmazásának tekintetében [1]

Ajánlás76

Nem ajánlott az akupunktúra alkalmazása az AD standard ellátásában. (erős ajánlás)

Ajánlás77

Nem ajánlott a fitoterápia alkalmazása az AD standard ellátásában. (erős ajánlás)

Ajánlás78

Nem ajánlott az autológ szérum alkalmazása az AD standard ellátásában. (erős ajánlás)

Ajánlás79

Nem ajánlott a hagyományos kínai növényi gyógyhatású készítmények (CHM) alkalmazása az AD standard ellátásában. (erős ajánlás)

Ajánlás80

Az alpesi klímaterápia AD-ben történő alkalmazásának tekintetében megfelelő tudományos bizonyítékok hiányában nem lehet támogató/elutasító ajánlást tenni. (nincs ajánlás, nincs javaslat)

A komplementer (kiegészítő, alternatív) medicina alatt a szokásos orvosi kezeléssel együtt alkalmazott, különféle egészségügyi gyakorlatokat értjük. Ezek közé tartoznak az alternatív egészségügyi megközelítések, például a hagyományos kínai orvoslás, az akupunktúra stb. Az akupunktúrát széles körben alkalmazzák számos krónikus betegség, különösen bőrgyógyászati problémák kezelésében [352, 353]. Néhány klinikai vizsgálatban igazolták, hogy az akupunktúra képes enyhíteni a viszketés intenzitását és a bazofil sejtek allergén-indukálta aktivációját AD-s betegeknél [354, 355]. Jiao és munkatársai szisztematikus áttekintő közleményükben, amelyben nyolc RCT-t dolgoztak fel (434 résztvevővel), az akupunktúra hatékonyságát a kezelés mellőzésével, vagy placebóval, vagy a konvencionális orvoslás alkalmazásával hasonlították össze krónikus ekcémában szenvedő betegeknél [356]. 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. Egy 6 RCT összevont eredményeit bemutató vizsgálat szerint az akupunktúra felülmúlta a konvencionális orvoslást az EASI csökkenésében, valamint hét RCT összevont eredménye azt mutatta, hogy az akupunktúra felülmúlta a konvencionális orvoslást a teljes tüneti javulást illetően AD-ban. Hat és hét RCT metaanalízise szerint az EASI csökkent (MD: -1,89, 95%-os CI: -3,04 – -0,75, I²: 78%) az akupunktúrát a konvencionális orvoslással összehasonlítva, illetve általánosságban javultak a tünetek (RR: 1,59, 95%-os CI: 1,20–2,11, I²: 55%). Az életminőségre és az AD kiújulásának arányára vonatkozó adatokat nem közöltek. Nem találtak az akupunktúrával összefüggő súlyos nemkívánatos eseményeket. Az összes, vizsgálati kimenetelre vonatkozó bizonyíték alacsony minőségűnek értékelhető a torzítás nagy kockázata, a túlságosan kicsiny mintanagyság és a közvetettség miatt (ugyanis a vizsgálatokba krónikus ekcémás, nem pedig kifejezetten AD betegeket választottak be), és elképzelhető, hogy így ezek a vizsgálatok felnagyították az akupunktúra hatásait. A fitoterápia tekintetében négy, kevés beteggel végzett vizsgálat található, ahol annak hatásosságát tanulmányozták AD-ben. A *Lactobacillus paracasei* CBA L74-et (hóval elölt probiotikus Lactobacillusokat) napi 7g mennyiségben tartalmazó, folyadékban feloldott fermentált rizsliszt 10 fiatal (6 hónapos – 6 éves) betegnél 12 hétig, lokális szteroidokkal és emollientekkel kombinálva csökkentette a szteroid alkalmazásának szükségét a betegek felénél, és másik felükön pedig a szteroidot el tudták hagyni [357]. Egy nyílt elrendezésű, egy centrumban végzett, pilot vizsgálatban 20 felnőtt, közepsúlyos-súlyos AD-s betegnél azt találták, hogy 100000 NE szuperoxid-dizmutáz + növényi kivonat kombinációját tartalmazó krém napi kétszer, monoterápiában, 30 napig alkalmazva a kiinduláshoz képest 67%-kal csökkentette a SCORAD értékét [358]. Egy 45 gyermekkel végzett kettős vak, randomizált, placebo kontrolllos vizsgálatban *Ficus carica* L. kivonatát tartalmazó krém hatékonyságát hasonlították össze hidrokortizonnal, vagy placebóval, ahol a 14 napos alkalmazást követően úgy a jelzett kivonatot tartalmazó krém, mint a hidrokortizon krém szignifikánsan csökkentette a SCORAD pontszámot a placebohoz képest [359]. Egy másik kontrollált vizsgálatban egy sheavaj-kivonattal kiegészített lipidkomplexet tartalmazó krém és

tisztálkodó szer hatékonyságát és a bőr biofiziológiájára kifejtett hatását vetették össze egy ceramid készítménnyel 58 AD-s betegnél 4 hetes terápia során. A kezelést jól fogadták a betegek, az alkalmazások során javult a SCORAD értéke és a DLQI, viszont a két készítmény között nem észleltek szignifikáns különbséget [360]. Nem elérhető jól meghatározott RCT, és fontos megjegyezni, hogy a növényi kivonatok kontakt szenzibilizációt is kiválthatnak [361]. 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 [362]. Egy másik vizsgálatban 16, házipor atkával (*D. farinae*) szemben szenzitizált AD-s betegnél értékelték az autológ IgG 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 AD betegeknél. Nemkívánatos eseményekről nem számoltak be [363]. A klinikai súlyosság és a laboratóriumi paraméterek hosszú távú változását intramuscularis autológ IgG (autológ immunglobulin-terápia, AIGT) 4 heti alkalmazása után 3 AD-s felnőtténél 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 AD betegekben. A megfigyelési időszak során nem léptek fel nemkívánatos események [364]. Csak nagyon kevés bizonyíték támasztja alá az autológ vérterápia alkalmazását az AD kezelésében. A kínai orvoslásban hagyományosan, régóta 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 CHM lokális alkalmazása AD-ban felülmúlja az egyéb kontroll beavatkozásokat [365], továbbá nem találtak döntő bizonyítékot arra vonatkozóan, hogy a szájon át vagy a bőrfelületen alkalmazott CHM mérsékelni az ekcéma súlyosságát gyermekeknél vagy felnőtteknél [366]. Ismert a komplementer medicina hatástalanságát illetve mellékhatásait felnőtt AD betegek körében vizsgáló összefoglaló közlemény eredménye is [367]. Jól megtervezett, megfelelő erősségű, randomizált, kontrollált vizsgálatokra van szükség az ekcéma kezelésében alkalmazott kínai növényi gyógyszerek hatékonyságának és biztonságosságának felméréséhez. Egy nemrég készített áttekintő közleményben tizenöt megfigyelés vizsgálatot dolgoztak fel 40 148 beteg adataival. Négy vizsgálat (amelyekben 2670 beteg vett részt) mutatott be 1 évig terjedő követési adatokat [368]. A minőség értékelése a vizsgálatok súlyos korlátait tárta fel, így a tervezett kimenetelig vonatkozó bizonyítékok szintje igen alacsony. 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 megfigyelés 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 [368].

Ajánlás⁸¹

Javasolt az igazoltan hatásos terápiás betegedukációs programok széles körű bevezetése a gyermek és felnőtt AD betegek számára (javaslat) [1]

Jól ismert, hogy a pszichés és érzelmi tényezők, akárcsak a családon belüli pszichodinamikai struktúrák befolyásolják az AD klinikai lefolyását [369, 370]. A stressz a betegség súlyos exacerbációjához vezet és fenntarthatja a viszketés-vakarás ciklusát. A szorongás és a depresszió ismert társbetegségek AD betegeknél [371]. Továbbá a rossz életminőség (QoL) és terápiakövetés kulcsfontosságú problémát jelentenek ezeknél a betegeknél [372]. Többdimenziós jelenségként a rossz terápiakövetést többek között maga a betegség is befolyásolja, akárcsak a betegség krónikus jellege, valamint a beteg hiedelmei és karaktere is. A beteg terápiakövetési mintázatának megértése után specifikus stratégiák bevezetésével javítható az [372]. A terápiás betegedukációs programokat (TPE) 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 TPE célja nem csupán az, hogy brosrák segítségével információkat adjon át, hanem magába foglalja készségek (például: önellátási stratégiák a betegségben, a kezelések ismerete, relaxációs és viselkedésterápiás technikák) megtanítását, amelyekre képzett egészségügyi szakember oktatja a beteget vagy annak szüleit [373]. Mi több, a TPE betegközpontú holisztikus ellátás, ennél fogva megkönnyíti a jobb partneri együttműködés létrejöttét az orvosok és betegek/gondozók között. A TPE a családi dinamika helyreállításában is segíthet. Valószínűleg a kezeléssel kapcsolatos negatív élményeket átélte, valamint a vakarózás kontrolljának megfelelő betartására képtelen betegek számára jár a legnagyobb haszonnal a TPE program [374]. A jó minőségű TPE programok előkészítésében fontos, hogy bizonyítékon alapuló feladatokat tartalmazzanak, és idomuljanak a beteg szükségleteihez, figyelembe véve az adott személy oktatási és kulturális háttérét is, ellentétben egy standardizált formátumot és tartalmat alkalmazó programmal. Az eseményeket jól körülírt tartalommal és tevékenységekkel kell megtölteni, amelyeket interdiszciplináris egészségügyi csapat biztosíthat [375]. A betegség súlyossági kimeneteleire kifejezett 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 TPE-t kapott és a TPE-t nem kapott csoportok között (standardizált átlagos különbség = 8,22, 95%-os CI: -11,29, -5,15; $p < 0,01$) [376]. Mindazonáltal nem találtak szignifikáns eltéréseket a csoportok között az életminőséget illetően. Rendkívül sokféle beavatkozási programot alkalmazhatnak a kulturális háttértől és az 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 is [377]. Noha ezen beavatkozások mindegyikének az AD ellátásában való hatékonyságra 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 [375, 378]. Csekély bizonyíték áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy az ekcéma csoportmunkák a súlyossági pontszámok javulását eredményezik, ugyanakkor nő az AD ellátásával kapcsolatos együttműködési készség, javul a viszketés-vakarózás nehézségével kapcsolatos tudatosság és egyéb pszichológiai előnyök is jelentkezhetnek [375]. Az ápolók által vezetett programok eredményeként hatásosabbá válik a helyi kezelések alkalmazása, javul a súlyossági pontszám, valamint az orvosnak is szabadulhat fel ideje a szokásos betegellátás elvégzéséhez [379]. Az ápoló által vezetett programok multidiszciplináris, korcsoportfüggő, strukturált programokhoz viszonyított relatív hatásossága nem tisztázott. 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 [377]. Különböző pszichológiai beavatkozások hasznosnak bizonyulhatnak kiegészítő terápiaként, illetve az AD-val való megküzdéshez. Ezek pozitív hatást fejthetnek ki a betegség súlyosságára, valamint a viszketésre és a vakarózással kapcsolatos viselkedésre. Egy szisztematikus áttekintő közleményben 8 RCT feldolgozását követően kiderült, hogy 5 vizsgálatban szignifikánsan mérséklődött az ekcéma súlyossága [380]. Úgy tűnik, hogy az autogén tréning (a testtudat fokozásával járó módszeres relaxációs forma), a kognitív viselkedésterápia, a szokás-visszafordítás és a viselkedésterápia hatásosabb, mint az aromaterápia, a rövid dinamikus pszichoterápia és a stressz kezelésére szolgáló program. A viszketés erősségére kifejezett hatást észleltek mindegyik különböző tanulmányozott beavatkozás esetén, a szokás-visszafordító viselkedésterápia kivételével.

Ajánlás82–96 – a terhesség, szoptatás, gyerekvállalás tervezésének tekintetében [1]

Ajánlás82

Az AD-ben szenvedő terhes nőknél a II. vagy III. osztályba tartozó lokális kortikoszteroidok alkalmazása ajánlott. (erős ajánlás)

Ajánlás83

Az AD-ben szenvedő terhes nőknek javasolt az arcon, a hajlatokban, valamint a has, az emlő és a comb bőrén (ahol a terhességi csíkok kialakulásának kockázata a nagymértékű TCS-használattal fokozódik) TCI alkalmazása. (javaslat)

Ajánlás84

Az AD-ben szenvedő terhes nőknél a lokális kezelések elégtelensége esetén keskeny hullámsávú (311 nm-es) UVB-terápia alkalmazása ajánlott. (erős ajánlás)

Ajánlás85

Javasolt az AD-ben szenvedő terhes nőknek, akiknél szóba jöhet a szisztémás kezelés, a ciklosporin alkalmazása. (javaslat)

Ajánlás86

Javasolt az AD-ben szenvedő terhes nőknek, akik azatioprin kezelésben részesülnek, és továbbra is szisztémás kezelést igényelnek, az azatioprin folytatása. (javaslat)

Ajánlás87

Nem ajánlott az AD-ben szenvedő terhes nők esetében a szisztémás kortikoszteroidok hosszú távú alkalmazása (hasonlóan bármely AD beteghez). (erős ajánlás)

Ajánlás88

Javasolt az AD-ben szenvedő terhes nők esetén a szisztémás kortikoszteroidok rövid távú mentő kezelésként való alkalmazása akut fellángolások esetén. (javaslat)

Ajánlás89

Nem ajánlott az AD-ben szenvedő terhes nők esetén JAK gátlók, MTX, mikofenolát mofetil alkalmazása. (erős ajánlás)

Ajánlás90

Dupilumab AD-ben szenvedő terhes nőnél történő alkalmazásának tekintetében megfelelő tudományos bizonyítékok hiányában nem lehet támogató/elutasító ajánlást tenni. (nincs ajánlás, nincs javaslat)

A helyes klinikai gyakorlat irányelvei által meghatározott, jelenlegi etikai rendszer keretein belül nem etikusak a terhes nőknél végzett klinikai vizsgálatok, emiatt nem állnak rendelkezésre magas szintű bizonyítékok az ebben a betegpopulációban tapasztalható terápiák hatékonyságáról és biztonságosságáról. Másrészt viszont az AD az egyik leggyakoribb általános bőrbetegség terhességben. A terhességi AD (i) súlyosbodhat krónikus betegségben szenvedő nőknél, vagy (ii) reaktiválódhat az atópiás kórelőzményt mutató betegeknél, vagy (iii) előfordulhat olyan nőknél, akiknek a kórelőzményében nem szerepel AD (terhességi atópiás eruptio, AEP). Az AD súlyosbodásáról leginkább a második és a harmadik trimeszter alatt számolnak be, míg az AEP jellemzően az első trimeszterben lép fel [124]. Nincsenek számottevő klinikai eltérések a klasszikus AD súlyosbodása és az AEP között. Az AD terhesség alatti rosszabbodásához hozzájárulhat az immunrendszer fiziológias 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 gondozók hajlamosak csökkenteni a lokális és szisztémás kezeléseket a terhesség során, nehogy valamilyen feltételezett ártalom érje a magzatot [381]. Következésképpen az AD nem megfelelő kezelése terhesség alatt az életminőség súlyos romlását eredményezheti, továbbá szövődmények, például: EH vagy *Staph. aureus* okozta fertőzések kialakulásához vezethet, ennél fogva kerülendő.

Terhes nőknél elsővonalbeli kezelésként alkalmazhatók az emolliensek, valamint a TCI-k, TCS-k és az UVB fénykezelés. Az emolliens bázisterápia terhességben is kulcsfontosságú az AD kezelése során, így a terhes nőknek a mindennapi terápiaként kell javasolni annak alkalmazását. Nincsen erős bizonyíték arra vonatkozóan, hogy melyik emollient kell alkalmazni, de ajánlott magas lipidtartalmú és a lehető legkevesebb potenciálisan ártalmas ágenst tartalmazó készítményt használni [42]. A II. vagy III. osztályba tartozó TCS-ek reaktív vagy proaktív alkalmazása ajánlott. A terhesség alatti TCS alkalmazás kockázatát egy 2015-ben frissített, szisztematikus, áttekintő, Cochrane közleményben tanulmányozták 14 vizsgálat (5 kohorsz és 9 esetkontroll vizsgálat) feldolgozásával, amelyekben 1601515 vizsgálati alany vett részt. Összességében biztonságosnak ítélték azokat, nem találtak ok-okozati összefüggést a bármilyen erősségű TCS anyai expozíciója, valamint a terhességgel kapcsolatos kimenetek (többek közt a szülés módja, a veszélyezett rendellenességek, a koraszülés, a magzati halálozás és az alacsony Apgar-érték) között. Ugyanakkor azt találták, hogy a nagyon erős hatású lokális kortikoszteroidok alkalmazása összefüggésben állhat az alacsony születési súllyal [382]. 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 [124]. A TCI-k 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 nagymértékű TCS használatával fokozódna. A terhes nők alkalmazhatnak antiszeptikumokat (a triklózán kivételével) klinikailag indokolt esetben a kiújuló bőrfertőzések megelőzése céljából, ezek azonban nem ajánlottak általános, rutinszerű használatként. 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. A második és harmadik vonalbeli kezelések azoknak az AD-ben szenvedő terhes nőknek ajánlottak, akiknél II. vagy III. osztályba tartozó TCS-dal nem érhető el megfelelő kontroll. Általánosságban véve SCS-t nem szabad hosszú ideig alkalmazni AD esetén, terhességben pedig ez még inkább így van, mivel hosszú távú alkalmazásuk a magzati szövödmények, köztük a gesztációs diabetes kockázatának emelkedésével járhat [382]. Csak rövid prednizolon kúrák (legfeljebb 0,5 mg/ttkg naponta) alkalmazhatók, szigorúan vett indikáció szerint. A CyA indikáción túl (off label) alkalmazható súlyos, nem kontrollált AD esetén terhességben, ha a lokális gyulladáscsökkentő kezelés önmagában vagy UV kezeléssel kombinációban sikertelen, illetve ha egyértelműen szükség van a hosszú távú betegségkontroll javítására. Alkalmazásakor azonban különösen figyelni kell az anyai vesefunkciót és vérnyomást. Nincs bizonyított teratogén hatása. A ciklosporin átjut a méhlepényen és terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha az alkalmazás várható előnyei az anyára nézve nagyobbak a magzatot fenyegető potenciális kockázatoknál [383]. Az AZA-kezelés indikáción túl alkalmazható súlyos, nem kontrollált AD-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 is [381]. Az MTX és a mikofenolat 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 esetjelentések alátámasztják a biztonságosságukat terhes nőknél, azonban mindkét molekula kapcsán leírtak teratogén hatásokat állatkísérletekben. Az antihisztaminok korlátozottan hatékonyak AD-ben. 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 tilos a fogamzás előtt, terhességben vagy szoptatás alatt alkalmazni.

Ajánlás91

Az AD-ben szenvedő szoptató nőknél II. vagy III. osztályba tartozó lokális kortikoszteroidok alkalmazása ajánlott. (erős ajánlás)

Ajánlás92

Javasolt az AD-ben szenvedő szoptató nőknek, hogy szisztémás kortikoszteroidot csak rövid távú mentő kezelésként alkalmazzák akut fellángolások esetén. (javaslat)

Ajánlás93

Nem ajánlott az AD-ben szenvedő szoptató nőknek JAK gátlók, MTX, CyA, AZA alkalmazása. (erős ajánlás)

Ajánlás94

Dupilumab AD-ben szenvedő szoptató nőnél történő alkalmazásának tekintetében megfelelő tudományos bizonyítékok hiányában nem lehet támogató/elutasító ajánlást tenni. (nincs ajánlás, nincs javaslat)

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 megszojtatása után alkalmazni, hogy a hatóanyag felszívódhasson a bőrbe a következő szoptatás előtt [124]. A rövid távú SCS a szoptatás alatt biztonságos, ugyanis az anya által bevett dózis kevesebb, mint 0,1%-a választódik ki az anyatejbe. A MTX, az AZA és a JAK-gátlók kiválasztódnak az anyatejbe, és immunsuppressziót válthatnak ki az újszülöttnben, ezért általánosságban véve nem ajánlottak szoptató anyák számára [124].

Ajánlás95

Ajánlott az AD-ben szenvedő, gyermekvállalást tervező szülők számára II. vagy III. osztályba tartozó lokális kortikoszteroidok alkalmazása. (erős ajánlás)

Ajánlás96**Ajánlott az AD-ben szenvedő, gyermekvállalást tervező nőknek és férfiaknak legalább 3 hónappal a tervezett fogamzás előtt a MTX elhagyása. (erős ajánlás)**

Bár megfelelő tudományos eredmény csak szórványosan érhető el a témában, mindazonáltal az AD-ben alkalmazható helyi kezeléseket aggodalom nélkül alkalmazhatják a teherbe esni vágyó nők, vagy a gyermek nemzésére vágyó férfiak. A MTX tekintetében a különböző országokban érvényes helyi szabályok a fogamzás előtt 1–6 hónapig terjedő ellenjavallatot fogalmaznak meg a nők esetében. Az EMA elővigyázatosságból 6 hónapot ajánl, de az irányelvet szerkesztő csoport gyakorlata eltér ettől és azt ajánljuk, hogy a fogamzás előtt elegendő 3 hónappal leállítani a MTX adását. A férfiaknál a psoriasis vulgaris szisztémás kezelésének európai S3-irányelvével összhangban a fogamzás előtt 3 hónapig ajánlott szüneteltetni a MTX 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 [124]. Sem az AZA, sem a bari alkalmazása nem ellenjavallt azon férfiak számára, akik gyermeket szeretnének nemzeni. A fogamzás idején a férfiak alkalmazhatnak CyA-t az AD kezelésére, ugyanis nincsen arra utaló bizonyíték, hogy az ártalmas volna, vagy a termékenység csökkenését okozná.

Ajánlás97**Mivel az AD kedvezőtlen hatást fejthet ki a munkavégzésre és a kézekcéma nagyobb kockázatával jár, ezért bizonyos munkakörök esetén javasolt, hogy munkába állás előtt végezzenek tanácsadást a választott hivatást illetően, amelynek során térjenek ki a kockázatok értékelésére, az elkerülési stratégiákra és a megelőző, védekező intézkedésekre. (javaslat) [1]**

Számos foglalkozás kiválasztásakor lehet jelentősége az AD betegségének, ugyanis esetükben magas a foglalkozási kontakt dermatitis kialakulásának kockázata. Az atópia felerősíti az irritáló anyagokkal és allergénekkal szembeni expozíció hatásait számos foglalkozás, például fodrászok, ápolók, fémipari munkások, gépészek és takarítók esetében, akiknél a kézekcéma nagyon gyakori betegség. A kézekcéma kockázata AD-s betegeknek körülbelül 4-szer magasabb. Az orvos feladata tájékoztatni az AD-s betegeket a magasabb kockázatról, valamint helyes útmutatást adni a megelőző jellegű bőrvédelmet és az irritáló anyagok, illetve kontakt allergének kerülését illetően. Az AD-vel érintett serdülőkorú betegeket ellátó bőrgyógyászok időben tájékoztassák a betegeiket arról, a munkavégzést illetően mivel jár a bőrbetegségük és ennek alapján milyen foglalkozások lehetnek célszerűek számukra. Az AD 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 munkatársai szisztematikus áttekintő közleményükben 2017 februárjáig tanulmányozták a szakirodalmat az AD betegek munkavégzésére kifejtett hatására vonatkozóan, különös figyelmet fordítva arra, hogy milyen hatással volt az AD a választott képzésre és foglalkozásra, a betegszabadságra, a munkakör váltására és az AD miatti rokkantnyugdíjazásra [384]. A feldolgozott közlemények rendkívüli módszertani sokfélesége miatt nem lehetett metaanalízist végezni. A minőség értékelését a szerzők végezték validált kritériumlista alapján. 23 közleményt találtak beválaszthatónak, amelyek 26 vizsgálatot öleltek fel 103 343 résztvevővel 12 országban, összesen 7789 AD-s beteggel. Az AD munkaválasztásra kifejtett hatását tanulmányozó öt vizsgálatból három volt közepes vagy magas színvonalú, melyekből csupán egy igazolt szignifikáns befolyást a munkaválasztásra [385-387]. Két rossz minőségű vizsgálatban a munkakörre kifejtett hatást igazoltak [388, 389]. Ennélfogva nem lehet konzisztens következtetést levonni. A betegszabadság igénybe vételét tanulmányozó kilenc vizsgálatból csupán egy volt közepes/magas színvonalú [390], a többi alacsony/közepes színvonalat képviselt [387, 388, 391-396]. A betegszabadság formáját közvetve értékelték a munkából való kiesés költségei, a munkahelyi termelékenység vesztesége 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 AD miatt megnő a betegszabadságok igénybe vétele [387, 388, 391-396]. A szociális kompenzációkat vizsgáló két rossz minőségű tanulmány negatív hatást mutatott ki [388, 397]. Az AD munkahelyi életvitelre kifejtett hatását felmérő tizenkét vizsgálat közül kilenc volt közepes vagy közepes/magas színvonalú [387, 390, 398-404], három pedig alacsony/közepes vagy alacsony színvonalú [405-407]. A célok, a kimenetek és a vizsgálatok elrendezései igen heterogének voltak. Összességében három vizsgálatban számoltak be arról, hogy az AD szignifikánsan befolyásolta a munkakör váltását vagy a munka elvesztését [387, 398, 406], ötben pedig nem jelentettek számottevő összefüggést [390, 399, 402, 403, 407]. A fennmaradó vizsgálatok nem tanulmányozták ezt a kimenetet. Ez a szisztematikus áttekintő közlemény határozottan azt sugallja, hogy az AD kedvezőtlenül befolyásolja a betegszabadság igénybe vételét és potenciálisan a munkaválasztást, a munkahelyváltást vagy a munkahely elvesztését, valamint a rokkantnyugdíjazást. Nørreslet és munkatársai szisztematikus áttekintő közleményének

publikálása után számos vizsgálatot végeztek az AD okozta gazdasági teher vonatkozásában [384]. Mindegyik vizsgálatban hasonló eredményekről számoltak be, ugyanis csökkent az AD-s betegek munkahelyi termelékenysége és aktivitása [408-413]. Egy vizsgálatban a termelékenység éves veszteségét 2400 dollárra becsülték foglalkoztatott, felnőtt korú AD-s betegeknél az USA-ban, szemben a foglalkoztatott, AD-vel nem érintett kontrollokkal [408]. Egy holland vizsgálatban a termelékenységi veszteség becsült költsége 6886 € volt betegévenként kontrollált AD-ben szenvedő betegeknél, míg 13702 € volt betegévenként nem kontrollált AD-ben szenvedő betegeknél [410]. A fent említett kockázatokon túlmenően a munkába állás kezdetén vagy a munka során is felmerülhet a kézekcéma kialakulásának kockázata. Ruff és munkatársai szisztematikus áttekintést és metaanalízist végeztek azért, hogy összefüggést találjanak az AD és a kézekcéma között egy adott pillanatban, 1 éven belüli, illetve teljes életút során bekövetkező prevalenciáját illetően kontrollokkal összehasonlítva [414]. A feldolgozott harmincöt vizsgálatban 168 311 fő vett részt; közülük huszonhat volt metaanalízis 90 336 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 AD-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 AD 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 AD-vel érintett és nem érintett emberekénél – 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 közleménynek számos korlátja volt, mint az AD 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 AD betegeknél háromszor-négyszer magasabb a kézekcéma prevalenciája, mint a kontrolloknál. Emiatt különösen oda kell figyelni az AD-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. Számos vizsgálat ad ajánlásokat az AD-vel érintett dolgozóknak nyújtható tanácsadásra és követésükre vonatkozóan azon eredmények alapján, melyek szerint az AD kézekcémával és a munkahelyi életvitelre kifejtett kedvezőtlen hatással társul [384, 411, 415]. Javasolt a tanácsadás a munkába állás előtt, különös figyelmet fordítva a kockázati kommunikációra, az elkerülési stratégiákra és a bőrt védő intézkedésekre (beleértve az emolliensek iránti fokozott igényt). Mindenekelőtt ajánlott útmutatást adni az AD betegeknél arról, hogy ne válasszanak olyan foglalkozást, amely során bőrirritáló feladatokat kell végrehajtani vagy szenzibilizáló anyagokkal kell érintkezni, különös tekintettel azokra a betegekre, akiknek a kórelőzményében perzisztáló vagy visszatérő kézekcéma szerepel. Ebbe beleértendő azok a foglalkozások, amelyeknél nedves anyagokkal kell dolgozni, gyakran kell kesztyűt hordani és szennitizáló vegyületekkel érintkezni [384, 385, 398-400, 412, 416, 417]. Fontos a másodlagos prevenció, amelybe beleértendő a tünetek alakulásának gyakori orvosi ellenőrzése a munkakörben eltöltött első néhány év során [417]. Mindazonáltal nem találtunk AD populációban végzett specifikus vizsgálatokat az elsődleges és másodlagos megelőző intézkedések hatásosságára vonatkozóan.

VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

Az egészségügyi szakmai irányelv tartalmának megismertetése, oktatása az MDT éves kongresszusain, bőrgyógyászati és egyéb, az allergológiát érintő társszakma gyűlésein továbbképző előadások formájában, szakorvosi képzés keretében, valamint szakmai értekezletek alkalmával valósulhat meg.

A betegekkel első körben találkozó háziorvosok és házi gyermekorvosok képzése szükséges az AD terápiás lehetőségeiről, az AD tünetek súlyossági fokozatairól, a bőrgyógyászhoz való irányítás szükségességéről, ahol a pontos diagnózis felállítása, a terápiás készítmény kiválasztása és beadása megtörténik. A háziorvosok és házi gyermekorvosok hosszú kezelési időszak alatt is gyakran találkoznak AD betegekkal, a terápiás kontraindikációk, szüneteltetési okok megismertetése is fontos számukra, ezért a kommunikációjuk, kapcsolatuk erősítése az AD kezeléséért felelős bőrgyógyász szakorvosokkal ajánlott.

1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

1. Az AD jellegénél és gyakoriságánál fogva fontos, hogy a betegek kivizsgálásában és gondozásában résztvevő bőrgyógyászok, illetve a munkájukat segítő gyermekgyógyászok/családorvosok egységes terápiás elveket kövessenek.
2. Hazai viszonylatban a betegség diagnózisának megállapítása és a betegek követése elsődlegesen minden bőrgyógyász szakorvos feladata.
3. A gondozást végző bőrgyógyász szakorvos irányítja a beteg kezelését, határozza meg a diagnosztikus teendőket. Cél, hogy a betegek a diagnózis megállapítása, a gondozási terv felállítása, a kezelés megtervezése és elindítása céljából megfelelő, kellő tapasztalattal és jártassággal rendelkező centrumba kerüljenek, ahol a kellő tapasztalattal rendelkező társszakmák képviselői konzultációs szükség esetén rendelkezésre állnak (például: fül-orr-gégészet, pulmonológia, belgyógyászat, szemészet, gyermekgyógyászat). A komplikáltabb esetek kezelése és gondozása végig a centrumban kell, hogy történjen. A legújabb kezelések is terápiás centrumokban kezdeményezhetők. A társszakmák az egészségügyi szakmai irányelvben meghatározottak szerint végzik a szükséges vizsgálatokat és kezelést.

1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)

Az AD diagnosztizálása, alapvető kezelése és a kórkép menedzselése speciális tárgyi feltételeket nem igényel, egyes terápiás modalitások csak magasabb progresszivitási szintű centrumokban elérhető.

1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai

Az ellátottak egészségügyi tájékozottságát, egyéni elvárásait az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazottak szerint fejleszteni, támogatni kell. A betegek és szüleik elkötelezettsége alapvető feltétel az AD betegek kezelésében. A bőrgyógyásznak meggyőzőnek kell lennie, a kezelést készségesen, részletesen meg kell beszélnie a gyermekkel és szülőjével, különös gondot fordítva a tinédzserekre. A kezelések hatásosságáról és biztonságosságáról is tájékoztatást kell nyújtani, korrekt kivizsgálás során elmagyarázni a kezelés tartamát, költségét, hosszan tartó előnyeit. A bőrgyógyásznak segítenie kell, hogy választhasson a beteg az elérhető és az indikációs területen alkalmazott terápiák között. Biztosítani kell a maximális adherencia céljából a gyakori és alapos viziteket, ha másképp nem lehet, akkor folyamatos kontaktus, például telemedicina segítségével.

1.4. Egyéb feltételek

Nincsenek.

2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája**2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Nem készült.

2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

Nem készült.

2.3. Táblázatok

1. táblázat. A szakmai ajánlások erősségének standardizált csoportjai [3].
2. táblázat. Hazánkban használható szisztémás gyógyszerek ajánlása felnőtt AD esetén
3. táblázat. Hazánkban használható szisztémás gyógyszerek ajánlása speciális AD populációkban
4. táblázat. Hazánkban használható lokális AD szerek.
1. ábra. Felnőtt AD betegek lépcsőzetes kezelési terve.
2. ábra. Gyermek AD betegek lépcsőzetes kezelési terve.

2.4. Algoritmusok

Nem készült.

2.5. Egyéb dokumentumok

Nem készült.

3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, auditkritériumok

- Az Ajánlás1–2 vonatkozásában

A betegvizsgálatok során (legyen az akár az első alkalom, akár a folyamatos kezelés, illetve beteggondozás alatt) elengedhetetlen a betegstátusz rögzítése (enyhe-mérsékelt-súlyos formák), mely állapot meghatározza az alkalmazható terápiás lehetőségeket is: Milyen súlyos a beteg állapota? A kezelőorvos a beteg klinikai státusza és az egyéb tényezők figyelembevételével döntött az aktuális kezelési lehetőségekről?

- A betegség során a betegedukáció, az emolliens terápia és a gyulladáscsökkentő kezelések alkalmazása
- Betegek életminőségének felmérése (DLQI), illetve szükségszerűen beleértve a társbetegségeket is (pl. allergiás rhinitis, asthma).

VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az egészségügyi szakmai irányelv tervezett felülvizsgálata 3 évenként történik, a tervezett felülvizsgálat az érvényességének lejártá előtt fél évvel kezdődik el. A felülvizsgálat megkezdésére az Egészségügyi Szakmai Kollégium **Bőr- és nemibetegségek** Tagozat aktuális irányelvfejlesztő felelőse köteles emlékeztetni a fejlesztőcsoport minden tagját/a tagozat elnökét, aki kijelöli a felülvizsgálatért felelős személyt/személyeket.

Az aktuális egészségügyi szakmai irányelv kidolgozásában részt vevő, fejlesztő csoporttagok folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat. A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátó környezetben bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt a hivatalos változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

IX. IRODALOM

- [1.] Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al.: European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36(9):1409-31.
- [2.] 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>
- [3.] 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.
- [4.] Gáspár K., Szegedi A. Az atópiás dermatitis előfordulása különböző életkorban. *Medical Tribune* 2015;10:18-19.
- [5.] Pónyai G, Temesvári E, Kárpáti S. Atópiás dermatitis felnőttkorban: epidemiológia, klinikai jellemzők, provokáló és prognosztikai faktorok. *Orv Hetil.* 2007;148:21-6.
- [6.] Pónyai Gy. A felnőttkori atópiás dermatitis: epidemiológia, provokáló faktorok és prognózis, klinikai tünetek és differenciáldiagnózis. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2017;93(5):218-224.
- [7.] Kuhnyar A, Egyud K, Szabo I, et al. Prevalence of atopic dermatitis among children under 19 in an East-Hungarian agricultural county. *Clin Dev Immunol* 2006;13:395-9.
- [8.] Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al.: European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part II – non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36(11):1904-26.
- [9.] Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al.: First update of the living European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023; 37(11):1283-7.
- [10.] 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.
- [11.] 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.
- [12.] Barbarot S, Stalder JF. Therapeutic patient education in atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2014;170 Suppl 1; 44-48.
- [13.] Arents BWM. Eczema treatment: it takes time to do no harm. *Br J Dermatol*. 2017;177; 613-614.
- [14.] 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.
- [15.] 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.
- [16.] Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396; 345-360.
- [17.] Ring J. Atopic dermatitis: eczema. Springer. 2016.

- [18.] 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.
- [19.] 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.
- [20.] Hajdu K, Szegedi A. Az atópiás dermatitis patomechanizmusa. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2017;93(5):195-201.
- [21.] Draelos ZD. An evaluation of prescription device moisturizers. *J Cosmet Dermatol*. 2009;8: 40-43.
- [22.] 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.
- [23.] Gelmetti C, Wollenberg A. Atopic dermatitis - all you can do from the outside. *Br J Dermatol*. 2014;170 Suppl 1: 19-24.
- [24.] Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30: 351-368.
- [25.] 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.
- [26.] 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28: 1456-1462.
- [27.] 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.
- [28.] Uehara M, Takada K. Use of soap in the management of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 1985;10: 419-425.
- [29.] 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.
- [30.] 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.
- [31.] 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.
- [32.] 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.
- [33.] 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.
- [34.] 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.
- [35.] 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.
- [36.] Chiang C, Eichenfield LF. Quantitative assessment of combination bathing and moisturizing regimens on skin hydration in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2009;26: 273-278.
- [37.] Ring J, Mohrenschlager M. Allergy to peanut oil—clinically relevant? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21: 452-455.
- [38.] Santer M, Ridd MJ, Francis NA, Stuart B, Rumsby K, Chorozioglou 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.
- [39.] Maarouf M, Hendricks AJ, Shi VY. Bathing Additives for Atopic Dermatitis - A Systematic Review. *Dermatitis*. 2019;30: 191-197.
- [40.] 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.
- [41.] Darsow U, Lübke 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.
- [42.] 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.

- [43.] 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)
- [44.] 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.
- [45.] van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2; CD012119.
- [46.] Schram ME, Spuls PI, Leeftang 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.
- [47.] 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.
- [48.] 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.
- [49.] Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissiere C, Delga H, Caruana A, Leveque M, et al. Antiinflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9; 421-434.
- [50.] 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.
- [51.] 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.
- [52.] 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.
- [53.] Skjerven HO, Reh binder 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.
- [54.] 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.
- [55.] Fonacier LS, Aquino MR. The role of contact allergy in atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;30; 337-350.
- [56.] 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.
- [57.] 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.
- [58.] 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.
- [59.] 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;7; 117-121.
- [60.] Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol*. 2012;24; 253-260.
- [61.] 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.
- [62.] 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.
- [63.] Kohn LL, Kang Y, Antaya RJ. A randomized, controlled trial comparing topical steroid application to wet versus dry skin in children with atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol*. 2016;75; 306-311.
- [64.] Janmohamed SR, Oranje AP, Devillers AC, Rizopoulos D, van Praag MC, Van Gysel D, et al. The proactive wet-wrap method with diluted corticosteroids versus emollients in children with atopic dermatitis: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 1076-82.

- [65.] 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.
- [66.] 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.
- [67.] 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.
- [68.] Niedner R. Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. *Hautarzt*. 2001;52; 1062-1071.
- [69.] Barnes L, Kaya G, Rollason V. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf*. 2015;38; 493-509.
- [70.] 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 Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol*. 1999;140; 1114-1121.
- [71.] Walsh P, Aeling JL, Huff L, Weston WL. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29; 501-503.
- [72.] 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. *Clin Pediatrics*. 2019;58; 406-412.
- [73.] 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. *J Ped Nurs*. 2019;47; 36-43.
- [74.] Hengge UR. Topical Corticosteroids. In: Gaspari AA, Tying SK, editors. *Clinical and Basic Immunodermatology*. London. Springer London, 2008. 561-577.
- [75.] 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.
- [76.] Siklar Z, Bostanci I, Atli O, Dallar Y. An infantile Cushing syndrome due to misuse of topical steroid. *Pediatr Dermatol*. 2004;21; 561-563.
- [77.] Haeck IM, Rouwen TJ, Timmer-de Mik L, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. Topical corticosteroids in atopic dermatitis and the risk of glaucoma and cataracts. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64; 275-281.
- [78.] Chan HH, Salmon JF. Glaucoma caused by topical corticosteroid application to the eyelids. *Medical Journal of Australia*. 2019; 210; 152-153.e151.
- [79.] Sahni D, Darley CR, Hawk JLM. Glaucoma induced by periorbital topical steroid use - a rare complication. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29; 617-619.
- [80.] Hajar T, Leshem YA, Hanifin JM, Nedorost ST, Lio PA, Paller AS, et al. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal („steroid addiction”) in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72; 541-549 e542.
- [81.] Charman C, Williams H. The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis. *Clinics in dermatology*. 2003;21; 193-200.
- [82.] 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.
- [83.] 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.
- [84.] 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.
- [85.] Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Topical Corticosteroid Phobia among Parents of Children with Atopic Eczema in Korea. *Ann Dermatol*. 2015;27; 499-506.
- [86.] 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.
- [87.] Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs*. 2013;15; 303-310.
- [88.] Norris DA. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53; S17-S25.

- [89.] 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.
- [90.] 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.
- [91.] Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf 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.
- [92.] 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.
- [93.] 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.
- [94.] 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.
- [95.] 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.
- [96.] 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.
- [97.] 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.
- [98.] 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.
- [99.] Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Cherill R, Marshall K, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46; 495-504.
- [100.] 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.
- [101.] 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. *Int J Dermatol*. 2009;48; 348-355.
- [102.] 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.
- [103.] 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.
- [104.] 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.
- [105.] Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö 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.
- [106.] 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.
- [107.] Hong CH, Gooderham M, Bissonnette R. Evidence Review of Topical Calcineurin Inhibitors for the Treatment of Adult Atopic Dermatitis. *J Cut Med Surg*. 2019;23; 5s-10s.
- [108.] 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 tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatolog Treat*. 2010;21; 167-170.
- [109.] Lubbe J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4; 641-654.
- [110.] Wetzel S, Wollenberg A. Eczema molluscatum in tacrolimus treated atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2004;14; 73-74.
- [111.] 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.
- [112.] Bornhøvd E, Wollenberg A. Topische Immunmodulatoren zur Ekzembehandlung. *Allergo J* 2003;12; 456-462.

- [113.] 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.
- [114.] Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits. *J Dermatol*. 2018;45; 936-942.
- [115.] 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. *J Am Acad Dermatol*. 2020.
- [116.] Ring J, Barker J, Behrendt H, Braathen L, Darsow U, Dubertret L, et al. Review of the potential photo-carcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19; 663-671.
- [117.] 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.
- [118.] Thaci D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28; 52-56.
- [119.] 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.
- [120.] 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.
- [121.] 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.
- [122.] Castellsague J, Kuiper JG, Pottgard 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.
- [123.] Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis - an update on safety issues. 2012;10; 167-172.
- [124.] 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.
- [125.] 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.
- [126.] 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.
- [127.] 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.
- [128.] 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.
- [129.] 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.
- [130.] 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.
- [131.] 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.
- [132.] Wollenberg A, Zoch C, Wetzel S, Plewig G, Przybilla B. Predisposing factors and clinical features of eczema herpeticum: a retrospective analysis of 100 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49; 198-205.
- [133.] 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.
- [134.] Ong PY, Leung DY. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 51; 329-337.

- [135.] 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.
- [136.] 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.
- [137.] Osier E, Eichenfield L. The Utility of Cantharidin for the Treatment of Molluscum Contagiosum. *Pediatric dermatology*. 2015;32.
- [138.] 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.
- [139.] Wollenberg A, Engler R. Smallpox, vaccination and adverse reactions to smallpox vaccine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4; 271-275.
- [140.] Reed JL, Scott DE, Bray M. Eczema vaccinatum. *Clin Infect Dis*. 2012;54; 832-840.
- [141.] 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.
- [142.] Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, Cordero KM, Yagi S, Howard R, et al. „Eczema coxsackium” and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics*. 2013; 132; e149-157.
- [143.] 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.
- [144.] 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.
- [145.] 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.
- [146.] 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.
- [147.] Thammahong A, Kiatsurayanon C, Edwards SW, Rerknimitr P, Chiewchengchol D. The clinical significance of fungi in atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2020;59; 926-935.
- [148.] Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of *Malassezia* spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2015;4; 1217-1228.
- [149.] 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; 480-483.
- [150.] 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.
- [151.] 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.
- [152.] 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 Derm Venereol*. 2015;95; 191-196.
- [153.] Kamata Y, Tominaga M, Takamori K. Itch in Atopic Dermatitis Management. *Curr Probl Dermatol*. 2016;50; 86-93.
- [154.] 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.
- [155.] 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.
- [156.] 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.
- [157.] 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.

- [158.] 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.
- [159.] 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.
- [160.] 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.
- [161.] 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.
- [162.] 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.
- [163.] 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.
- [164.] 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.
- [165.] 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.
- [166.] Munday J, Bloomfield R, Goldman M, Robey H, Kitowska GJ, Gwiedzinski 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.
- [167.] 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.
- [168.] 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.
- [169.] 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.
- [170.] Matterne U, Bohmer MM, Weishaar 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.
- [171.] 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.
- [172.] Simons FE. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18; 535-542.
- [173.] 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.
- [174.] Jekler J, Larko O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired- comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22; 49-53.
- [175.] Jekler J, Larko O. UVB phototherapy of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1988;119; 697-705.
- [176.] Jekler J, Larko O. UVA solarium versus UVB phototherapy of atopic dermatitis: a paired- comparison study. *Br J Dermatol.* 1991;125; 569-572.
- [177.] 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.
- [178.] 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. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60; 77-84.
- [179.] 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.
- [180.] 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.

- [181.] 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.
- [182.] 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.
- [183.] 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.
- [184.] Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Honigsmann H, Tanew A. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45: 503-507.
- [185.] 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.
- [186.] Krutmann J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, Schopf E. High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26: 225-230.
- [187.] 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. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38: 589-593.
- [188.] 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.
- [189.] von Kobyletzki G, Pieck C, Hoffmann K, Freitag M, Altmeyer P. Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41: 931-937.
- [190.] Granlund H, Erkkö 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.
- [191.] Valkova S, Velkova A. UVA/UVB phototherapy for atopic dermatitis revisited. *J Dermatolog Treat*. 2004;15: 239-244.
- [192.] Byun HJ, Lee HI, Kim B, Kim MN, Hong H, Choi Y, et al. Full-spectrum light phototherapy for atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2011;50: 94-101.
- [193.] 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. *J Pakistan Ass Dermatol*. 2016;26: 223-228.
- [194.] 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.
- [195.] Collins P, Ferguson J. Narrowband (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children. *Br J Dermatol*. 1995;133: 653-655.
- [196.] Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31: 196-199.
- [197.] 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.
- [198.] 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.
- [199.] 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.
- [200.] 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.
- [201.] 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.
- [202.] 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.
- [203.] 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.
- [204.] 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. *Br J Dermatol*. 2020.
- [205.] 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 Derm Venereol*. 2004;84: 370-374.

- [206.] Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2005;44; 355-360.
- [207.] 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.
- [208.] 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.
- [209.] Steuer-Hajdu K, Szegedi A. Az atópiás dermatitis új terápiás lehetőségei. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle*. 2021;97(5):236-243.
- [210.] Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;43; 329-339.
- [211.] 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.
- [212.] 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.
- [213.] 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.
- [214.] 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.
- [215.] 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.
- [216.] 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.
- [217.] Meggitt SJ, Reynolds NJ. Azathioprine for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26; 369-375.
- [218.] Taylor AE, Shuster S. Skin cancer after renal transplantation: the causal role of azathioprine. *Acta Derm Venereol*. 1992;72; 115-119.
- [219.] 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.
- [220.] Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*. 2000;160; 610-619.
- [221.] 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.
- [222.] 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.
- [223.] Seger EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80; 411-416.e414.
- [224.] 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.
- [225.] 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.
- [226.] 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. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34; 1016-1021.
- [227.] Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353; 1711-1723.
- [228.] 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.
- [229.] Alqarni AM, Zeidler MP. How does methotrexate work? *Biochem Soc Trans*. 2020;48; 559-567.
- [230.] 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.

- [231.] 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.
- [232.] 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.
- [233.] 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.
- [234.] 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.
- [235.] Deo M, Yung A, Hill S, Rademaker M. Methotrexate for treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. *Int J Dermatol*. 2014;53; 1037-1041.
- [236.] 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.
- [237.] Shah N, Alhusayen R, Walsh S, Shear NH. Methotrexate in the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Retrospective Study. *J Cutan Med Surg*. 2018;22; 484-487.
- [238.] 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.
- [239.] Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38; 573-588.
- [240.] Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013;124; 16-25.
- [241.] Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2005;14 Suppl 1; s2-8.
- [242.] Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and metaanalysis. *J Dermatolog Treat*. 2020;31; 810-814.
- [243.] 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.
- [244.] Beck LA, Thaci 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.
- [245.] 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. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21; 567-577.
- [246.] 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.
- [247.] 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.
- [248.] Wollenberg A, Arians L, Thureau 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.
- [249.] 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.
- [250.] 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.
- [251.] 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.
- [252.] Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour J-P, Jaumont X, Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *WAO Journal*. 2021;14; 100519.
- [253.] Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12; 406-411.

- [254.] 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.
- [255.] 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.
- [256.] 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.
- [257.] Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy.* 2009;39; 788-797.
- [258.] 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.
- [259.] 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.
- [260.] 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.
- [261.] Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol.* 2019;10; 2847.
- [262.] 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.
- [263.] 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.
- [264.] 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.
- [265.] 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.
- [266.] 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. *J Am Acad Dermatol.* 2021.
- [267.] 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. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22; 693-707.
- [268.] 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.
- [269.] 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.
- [270.] 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)
- [271.] 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.
- [272.] 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.
- [273.] 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.
- [274.] 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.

- [275.] 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.
- [276.] 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.
- [277.] 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*. 2022;149; 977-987.
- [278.] 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.
- [279.] 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.
- [280.] 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.
- [281.] 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.
- [282.] Pónyai G, Hidvégi B, Németh I, Sas A, Temesvári E, Kárpáti S. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(11):1346-55.
- [283.] Németh D, Temesvári E, Holló P, Pónyai Gy. Preservative contact hypersensitivity among adult atopic dermatitis patients. *Life (Basel)*. 2022; 12(5):715.
- [284.] Pap EB, Temesvari E, Nemeth I, Sardy M, Pónyai G. Contact hypersensitivity in adolescents. *Pediatric Dermatology* 2018;3: 769-773
- [285.] Hamann CR, Hamann D, Egeberg A, Johansen JD, Silverberg J, Thyssen JP. Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:70-78.
- [286.] Boonstra M, Rustemeyer T, Middelkamp-Hup MA. Both children and adult patients with difficult-to-treat atopic dermatitis have high prevalences of concomitant allergic contact dermatitis and are frequently polysensitized. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1554-1561
- [287.] Aquino M, Fonacier L. The role of contact dermatitis in patients with atopic dermatitis. *J All Clin Immunol Pract*. 2014;2(4):382-7.
- [288.] Silverberg JI, Hou A, Warshaw EM, DeKoven JG, Maibach HI, Belsito DV et al. Prevalence and Trend of Allergen Sensitization in Adults and Children with Atopic Dermatitis Referred for Patch Testing, North American Contact Dermatitis Group Data, 2001-2016. *J All Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2853-2866.e14.
- [289.] Teo Y, McFadden JP, White IR, Lynch M, Banerjee P. Allergic contact dermatitis in atopic individuals: Results of a 30-year retrospective study. *Contact Dermatitis*. 2019;81(6):409-416.
- [290.] 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.
- [291.] 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.
- [292.] 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.
- [293.] 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.
- [294.] 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.
- [295.] Kim A, Silverberg JI. A systematic review of vigorous physical activity in eczema. *Br J Dermatol*. 2016;174; 660-662.
- [296.] Murota H, Yamaga K, Ono E, Katayama I. Sweat in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2018;67; 455-459.

- [297.] 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.
- [298.] Jaros J, Wilson C, Shi VY. Fabric Selection in Atopic Dermatitis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2020.
- [299.] 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.
- [300.] 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.
- [301.] 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. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79; 448-456 e430.
- [302.] 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.
- [303.] 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.
- [304.] 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.
- [305.] 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.
- [306.] 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.
- [307.] Kramer U, Behrendt H. [Air pollution and atopic eczema: Systematic review of findings from environmental epidemiological studies.] *Hautarzt*. 2019;70; 169-184.
- [308.] Yazd NKK, Dunnick C. Environmental Risk Factors for Development of Atopic Dermatitis: a Systematic Review. *Curr Derm Rep* 2017;6:169-177.
- [309.] Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75; 1119-1125 e1111.
- [310.] 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.
- [311.] 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.
- [312.] Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104; S114-122.
- [313.] 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.
- [314.] 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.
- [315.] 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.
- [316.] Sampson HA. The evaluation and management of food allergy in atopic dermatitis. *Clinics in dermatology*. 2003;21; 183-192.
- [317.] 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.
- [318.] 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.
- [319.] 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.
- [320.] 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.
- [321.] 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.

- [322.] 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.
- [323.] Darsow U, Ring J. Airborne and dietary allergens in atopic eczema: a comprehensive review of diagnostic tests. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25; 544-551.
- [324.] 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.
- [325.] Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess.* 2000;4; 1-191.
- [326.] 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.
- [327.] 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.
- [328.] Solymosi D, Diczig B, Sárdy M, Pónyai G. Ételallergia? Intolerancia? Étel adverz reakciók vizsgálata 406 felnőtt betegen. *Orvosi Hetilap* 2020;161: 1042-1049.
- [329.] Solymosi D, Sárdy M, Pónyai G. Interdisciplinary significance of food-related adverse reactions in adulthood. *Nutrients* 2020;12: 3725.
- [330.] Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 2000;30; 1604-1610.
- [331.] 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.
- [332.] 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.
- [333.] Grüber C. Probiotics and prebiotics in allergy prevention and treatment: future prospects. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8; 17-19.
- [334.] 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.
- [335.] 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.
- [336.] Bath-Hextall FJ, Jenkinson C, Humphreys R, Williams HC. Dietary supplements for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; Cd005205.
- [337.] 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.
- [338.] 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.
- [339.] 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.
- [340.] 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.
- [341.] Soltész L, Jenei-Kluch L, Sawhney I, Szegedi A, Gáspár K. Allergén specifikus immunterápia alkalmazásának lehetősége atópiás dermatitisben. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* 2023;99(4):250-254.
- [342.] Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *The Lancet.* 1911;177; 1572-1573.
- [343.] 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.
- [344.] 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.

- [345.] 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.
- [346.] Novak N. Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7; 542-546.
- [347.] 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.
- [348.] 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.
- [349.] 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.
- [350.] 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.
- [351.] Ridolo E, Martignago I, Riario-Sforza GG, Incorvaia C. Allergen immunotherapy in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14; 61-68.
- [352.] Tan EK, Millington GW, Levell NJ. Acupuncture in dermatology: an historical perspective. *International journal of dermatology.* 2009;48; 648-652.
- [353.] 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.
- [354.] 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.
- [355.] 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.
- [356.] 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.
- [357.] Beretta S, Fabiano V, Petrucci M, Budelli A, Zuccotti GV. Fermented rice flour in pediatric atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2015;26; 104-106.
- [358.] 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.
- [359.] 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.
- [360.] 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.
- [361.] Ernst E. Adverse effects of herbal drugs in dermatology. *Br J Dermatol.* 2000;143; 923-929.
- [362.] Cho SM, Kim ME, Kim JY, Park JC, Nahm DH. Clinical efficacy of autologous plasma therapy for atopic dermatitis. *Dermatology.* 2014;228; 71-77.
- [363.] 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.
- [364.] 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.
- [365.] 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.
- [366.] 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.
- [367.] Pónyai G, Temesvári E, Kárpáti S. Is the alternative medicine a real alternative in the adult atopic dermatitis? Experiences of 125 patients. *Global Dermatology* 2015;5: 187-193.

- [368.] Eberlein 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.
- [369.] Senra MS, Wollenberg A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2014;170 Suppl 1; 38-43.
- [370.] Koszorú K, Hajdu K, Brodszky V, Szabó Á, Borza J, Bodai K et al. General and Skin-Specific Health-Related Quality of Life in Patients With Atopic Dermatitis Before and During the COVID-19 Pandemic. *Dermatitis* 2022;33: S92-S103.
- [371.] 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. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79; 448-456.e430.
- [372.] 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.
- [373.] 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.
- [374.] 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.
- [375.] Ersner 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.
- [376.] 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.
- [377.] 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.
- [378.] 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.
- [379.] 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.
- [380.] 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.
- [381.] 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.
- [382.] Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; Cd007346.
- [383.] Agency EM. Neoral Soft Gelatin Capsules - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc). In).
- [384.] 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.
- [385.] Bregnhøj A, Sosted H, Menne T, Johansen JD. Healthy worker effect in hairdressing apprentices. *Contact Dermatitis*. 2011;64; 80-84.
- [386.] 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. *Int Arch Occupation Environment Health*. 2016;89; 397-406.
- [387.] Nyren M, Lindberg M, Stenberg B, Svensson M, Svensson A, Meding B. Influence of childhood atopic dermatitis on future worklife. *Scand J Work Environ Health*. 2005;31; 474-478.
- [388.] 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.
- [389.] 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.
- [390.] Lammintausta K, Kalimo K. Does a patient's occupation influence the course of atopic dermatitis? *Acta Derm Venereol*. 1993;73; 119-122.

- [391.] 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.
- [392.] 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.
- [393.] 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.
- [394.] 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.
- [395.] 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.
- [396.] Yano C, Saeki H, Ishiji T, Ishiuj 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.
- [397.] Ibler KS, Jemec GB. Permanent disability pension due to skin diseases in Denmark 2003-2008. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2011;19; 161-164.
- [398.] 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.
- [399.] 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.
- [400.] 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.
- [401.] 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.
- [402.] Meding B, Lantto R, Lindahl G, Wrangsjö K, Bengtsson B. Occupational skin disease in Sweden-- a 12-year follow-up. *Contact Dermatitis.* 2005;53; 308-313.
- [403.] 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.
- [404.] 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.
- [405.] Holm JO, Veierød 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.
- [406.] 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.
- [407.] 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.
- [408.] 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. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77; 274- 279.e273.
- [409.] 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. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81; 187-195.
- [410.] 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.
- [411.] Kwak Y, Kim Y. Associations between prevalence of adult atopic dermatitis and occupational characteristics. *International journal of nursing practice.* 2017;23.
- [412.] 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.
- [413.] 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.

- [414.] 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. *Br J Dermatol*. 2018;178; 879-888.
- [415.] Frimat P, Boughattas W, Even D. Atopic dermatitis: professional orientation. *Eur J Dermatol*. 2015;25; 3-6.
- [416.] 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.
- [417.] Radon K, Nowak D, Vogelberg C, Rueff F. Career Advice for Young Allergy Patients. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113; 519-524.

X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztésének megkezdésekor az Egészségügyi Szakmai Kollégium Bőr- és Nemibetegségek Tagozat elnöke kijelölte az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztés felelőseit. Az egészségügyi szakmai irányelv fejlesztés felelőse kijelölte a fejlesztőcsoport tagjait és meghatározta a tagok feladatait. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakítása a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

2. Irodalomkeresés, szelekció

Az egészségügyi szakmai irányelv a témában meghatározó jelentőségű nemzetközi legfrissebb érvényben lévő ajánlásait (EDF) és a hazai rendelkezéseket vette figyelembe. Az egészségügyi szakmai irányelv kialakításának további meghatározó eleme volt a szisztematikus szakirodalom keresés, szelekció és elemzés, különös tekintettel a 2017 óta megjelent tudományos bizonyítékokra.

Az irodalomkeresés a PubMed és a Cochrane adatbázisban fellelhető angol nyelvű publikációk alapján történt. A keresés az alábbi kereső szavak, valamint ezek kombinációjának segítségével valósult meg: atopic dermatitis, eczema, therapy, treatment, recommendations, guideline.

3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték- vagy ajánlasmátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja

A nemzetközi irányelvek által megállapított bizonyíték erősségi szinteket elfogadtuk. A fejlesztő csoport mindig ellenőrizte a bizonyítékok hazai viszonyok közötti relevanciáját. Amennyiben a bizonyíték nem a magyarországi viszonyoknak megfelelő kiindulási adatokra támaszkodott, ott a fejlesztőcsoport konszenzusa volt a mérvadó.

4. Ajánlások kialakításának módszere

A fejlesztőcsoport véleménye szerint az európai irányelvek átvétele és hazai integrációja volt szükséges, kapcsolódó korábbi irányelv nem szolgált alapul. Az ajánlások rangsorolásánál öt kategória került kialakításra, melyeket részletesen a IV. fejezet ismertet. A rangsorolások mellett, ahol lehetett feltüntetésre kerültek a bizonyíték erősségi szintek is. Az ajánlások kialakítása a konszenzust követte.

5. Véleményezés módszere és dokumentációja

Az egészségügyi szakmai irányelv szakmai tartalmának összeállítását követően, az egészségügyi szakmai irányelv megküldésre került az ellátási folyamatban érintett, véleményezésre kijelölt Egészségügyi Szakmai Kollégium Tagozatoknak. A visszaérkező javaslatok beillesztésre kerültek az egészségügyi szakmai irányelv szövegébe, vagy azok alapján módosításra került a dokumentum szerkezete, amennyiben az irányelvfejlesztő szakértők egyetértettek azok tartalmával.

6. Független szakértői véleményezés módszere

Független szakértői véleményezésre nem került sor.

XI. MELLÉKLET

1. Alkalmazást segítő dokumentumok

1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok

Nem készültek.

1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok

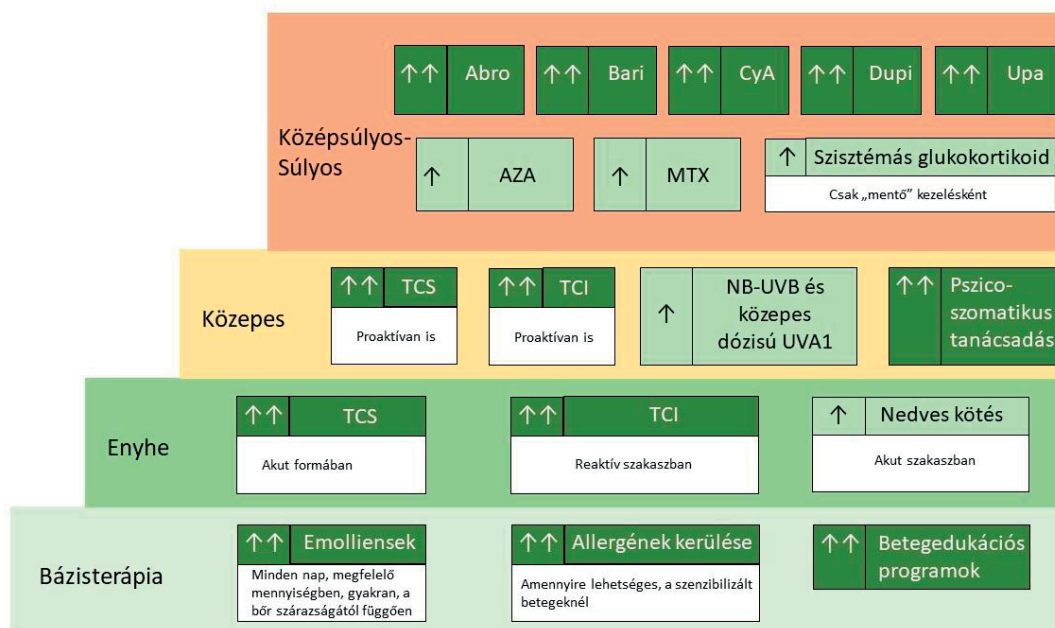
Nem készültek.

1.3. Táblázatok, ábrák

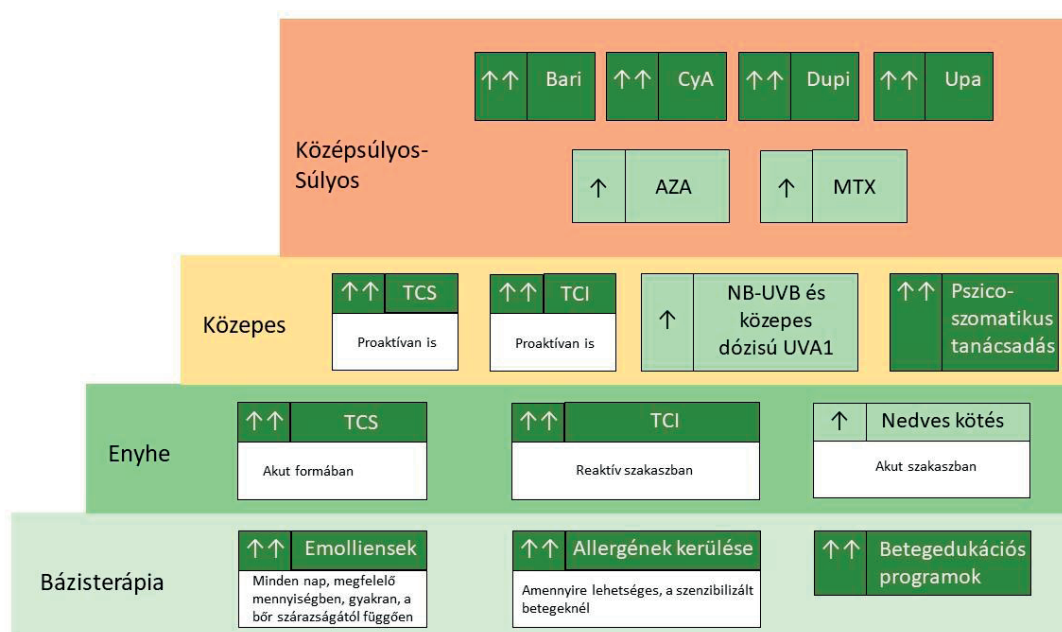
1. táblázat. A szakmai ajánlások erősségének standardizált csoportjai [3].

Erősség	Megfogalmazás	Szimbólumok	Mit értünk alatta?
Egy beavatkozás alkalmazása mellett szóló erős ajánlás	„Ajánlott, hogy...”	↑↑	Meggyőződésünk, hogy minden vagy szinte minden tájékoztatott személy a szóban forgó döntést hozná.
Egy beavatkozás alkalmazása mellett szóló gyenge ajánlás, javaslat	„Javasolt, 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 lehet 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, javaslat	„Nem javasolt, 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	„Nem ajánlott, hogy...”	↓↓	Meggyőződésünk, hogy minden vagy szinte minden tájékoztatott személy elvetné a szóban forgó beavatkozás alkalmazását.

1. ábra. Felnőtt AD betegek lépcsőzetes kezelési terve. [1]



2. ábra. Gyermek AD betegek lépcsőzetes kezelési terve. [1]



2. táblázat Hazánkban használható szisztémás gyógyszerek ajánlása felnőtt AD esetén. ¹Gyógyszer Alkalmazási Előírás ²szakértői tapasztalat, ↑: emelkedés, LDL: alacsony denzitású lipoprotein, PIIINP: prokollagén-III N-terminális propeptid, TPMT: tiopurin-S-metiltransferáz [1]

	Hagyományos szisztémás kezelések			Biológiai szer	JAK-inhibitorok		„Mentő” kezelés
	Ciklosporin	Meto-trexát	Aza-tioprin	Dupilumab	Abrocitinib, Baricitinib	Upadacitinib	Szisztémás kortiko-szteroid
Ajánlás	↑↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑	↑
Felnőtt adag¹	≥16 éveseknek engedélyezett. Szokásos adagolás felnőtt: 2,5–5 mg/ttkg naponta két részre osztva	off-label alkalmazás; gyakori adagolása felnőttek esetén: kezdő dózis: 5–15 mg/hét; maximum dózis: 25 mg/hét	off-label alkalmazás; gyakori adagolás felnőttek esetén: 1–3 mg/ttkg naponta	≥0,5 éveseknek engedélyezett; felnőttek: kezdő dózis 600 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg Q2W	felnőtteknek engedélyezett; adagolása: napi 200mg (Abro), ill. 4 mg (Bari), lehetséges napi 100 mg-ra (Abro), ill. 2 mg-ra (Bari) csökkenteni a kezelésre adott válasz ismeretében. Baricitinib 2 éves kortól törzskönyvezett	≥12 éveseknek engedélyezett; adagolás felnőttknél: napi 15 vagy 30 mg; ≥65 éveseknél javasolható: napi 15 mg	engedélyezett felnőttek és gyermekek számára; legnagyobb dózis: 1 mg/ttkg naponta
Válasz kialakulásának ideje (hét)²	1–2	8–12	8–12	1–6	1–2	1–2	1–2
Relap-szusig eltelt idő (hét)²	<2	>12	>12	>8	<2	<2	<2
Monitorozás	teljes vérkép, vese- és májprofil, vérnyomás	teljes vérkép, vese- és májprofil, PIIINP ha elérhető, krónikus fertőzések irányába szűrés	teljes vérkép, vese- és máj-funkció, TPMT-aktivitás ha elérhető, fertőzések irányába szűrés	nem szükséges	teljes vérkép, lipidprofil, májprofil	teljes vérkép, lipidprofil, májprofil	nem szükséges rövid távon; de vércukorszint és mellékvese-szuppresszió vizsgálata nagy dózisok, hosszú távú kezelés esetén
Leggyakoribb nemkívánatos esemény	szérum kreatinin szint ↑, vérnyomás ↑	hányinger, kimerültség, májenzim ↑, mielotoxicitás	gyomor-bél zavarok, idioszinkráziás reakciók és hepato-myelo-toxicitás	kötőhártyagyulladás, felső légúti fertőzések	fejfájás, emelkedett LDL-koleszterin-szint, felső légúti fertőzések, akne	felső légúti fertőzések, akne	bőratrófia, hízás, alvászavar, hangulati változások, cukor-betegség, peptikus fekélyek, gastritis, osteoporosis

3. táblázat. Hazánkban használható szisztémás gyógyszerek ajánlása speciális AD populációkban. [1]

	Hagyományos szisztémás kezelések			Biológiai szerek	JAK-inhibitorok			„Mentő” kezelés
	Ciklosporin	Metotrexát	Azatioprin	Dupilumab	Abrocitinib	Baricitinib	Upadacitinib	Szisztémás kortikoszteroidok
Gyermekek és serdülők	↑↑	↑	↑	↑↑			↑↑	
Adag gyermekek számára	≥16 éveseknek engedélyezett. Adagolás: 2,5-5 mg/ttkg naponta két részre osztott dózisban.	Indikáción túl; Adagolás: 0,3-0,4 mg/ttkg hetente	Indikáción túl; Adagolás: 1-3 mg/ttkg naponta	6 hó – 5 éves kor: 5 kg-tól <15 kg-ig, kezdő adag 200 mg sc. az 1. napon, majd 200 mg Q4W; 6 hó – 5 éves kor: 15 kg-tól <30 kg-ig, kezdő adag 300 mg sc. az 1. napon, majd 300 mg Q4W; 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
Terhesség (szisztémás kezelés esetén)	↑	↓↓	↑	0	↓↓	↓↓	↓↓	↑ prednizolon (napi 0,5 mg/ttkg) csak „mentő” kezelésre
Szoptatás	↓	↓	↓	0	↓	↓	↓	↑ prednizolon (napi 0,5 mg/ttkg) csak „mentő” kezelésre

4. táblázat. Hazánkban használható lokális AD szerek. ¹Nem engedélyezett, indikáción túli alkalmazás; ²Engedélyezett alkalmazás [1]

Általános ajánlás	TCS 1†		TCI 1†	
	I. és II. osztályú TCS	III. és IV. osztályú TCS	Takrolimusz 0,1% Takrolimusz 0,03%	Pimekrolimusz 1%
Részletesen a későbbi ajánlásokban	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	akut fellángolás; hosszú távú proaktív kezelés; különösen az arcon, a hajlatokban, az anogenitalis területen	akut fellángolás; különösen az arcon, a hajlatokban, az anogenitalis területen
Legfontosabb mellékhatások	bőrrófia telangiectasia striae distensae ecchymosis hypertrichosis perioralis dermatitis	bőrrófia telangiectasia striae distensae ecchymosis hypertrichosis perioralis dermatitis kortikoszteroidfüggőség-szindróma mellékvesefunkció-depresszió	alkalmazásakor kezdetben melegségérzet, bizsergő vagy égő érzés	alkalmazásakor kezdetben melegségérzet, bizsergő vagy égő érzés
	a II. és III. osztályú TCS-k proaktív kezelésben történő alkalmazása indikáción túli		proaktív kezelésben történő alkalmazása indikáció szerinti	proaktív kezelésre nem alkalmas
Különleges megfontolások				
Alkalmas ≥2 – <16 éves gyermekeknek	igen	igen	igen (0,03%) ²	igen ²
Alkalmas csecsemőknek és kisgyermeknek 2 éves kor alatt	igen	szakorvos felügyelete mellett	igen (0,03%) ¹	igen ¹
Alkalmas terhesség alatt	igen	igen	igen (0,03% és 0,1%) ¹	igen ¹
Alkalmas szoptatás alatt	igen	igen	igen (0,03% és 0,1%) ¹	igen ¹
Alkalmas viszketésre	igen	igen	igen (0,03% és 0,1%)	igen

1.4. Algoritmusok

Nem készült.

1.5. Egyéb dokumentumok

Nem készült.