

## **Dansk Dermatologisk Selskab**

### **EMNE:**

Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis (AD).

### **FORFATTERE:**

Mette Deleuran (formand for udvalget), Simon Fage (repræsentant for og udpeget af YD), Karen Bang (repræsentant for speciallægepraksis og udpeget af DDO), Charlotte Mørtz, Jacob Pontoppidan Thyssen, Lone Skov, Gregor Jemec, Kristina Sophie Ibler, Jakob Mutanu Jungersted og Christian Vestergaard (repræsentanter for hospitalssektoren).

Mette Deleuran er foredragsholder/medlem af advisory boards og/eller investigator for Leo Pharma, Sanofi-Genzyme, Regeneron, Pierre Fabre, La Roche Posay, Pfizer, AbbVie, Eli Lilly, og Galapagos. Charlotte Mørtz er foredragsholder for Novartis samt investigator for Allakos og Aimmune. Jacob Pontoppidan Thyssen er advisor for Sanofi-Genzyme, Lilly, Coloplast og Roche samt foredragsholder for LEO Pharma og Sanofi-Genzyme. Lone Skov er foredragsholder/medlem af advisory boards og/eller investigator for Leo Pharma, Sanofi-Genzyme, AbbVie, Eli Lilly, Almirall, AstraZenica, Boehringer Ingelheim, Regeneron og Novartis. Gregor Jemec er foredragsholder/medlem af advisory boards og/eller investigator for Coloplast, Leo Pharma, Sanofi-Genzyme, Regeneron, Pierre Fabre, AbbVie, Novartis, InflaRx, og UCB. Kristina Sophie Ibler er foredragsholder for LEO Pharma og Astma-Allergi Danmark samt investigator for Sanofi-Genzyme. Christian Vestergaard er foredragsholder/medlem af advisory board/investigator for Novartis, Sanofi-Genzyme, Leo-Pharma, AbbVie, Pierre Fabre, Pfizer og Galapagos.

### **KONTAKTPERSON:**

Mette Deleuran, [mettdele@rm.dk](mailto:mettdele@rm.dk).

### **STATUS:**

Version 1.2. Oktober 2020.

## INDHOLDSFORTEGNELSE:

<b>BAGGRUND</b> .....	<b>3</b>
Forværende faktorer.....	3
Irritanter.....	4
Infektioner.....	4
AD og fødevareallergi hos børn .....	5
Luftbårne allergener.....	6
Kontaktallergener .....	6
Krads, stress og sved .....	6
Komorbiditet .....	8
<b>BEHANDLING</b> .....	<b>9</b>
Vask .....	9
Fugtighedscremer .....	10
Topikale glukokortikoider.....	11
Topikale calcineurinhæmmere (TCI).....	12
Behandling af kløe .....	12
<b>ANTIMIKROBIEL BEHANDLING (topikale antiseptika, topikale antibiotika, systemiske antibiotika, antivirale midler etc.)</b> .....	<b>13</b>
<b>LYSBEHANDLING</b> .....	<b>15</b>
<b>SYSTEMISK IMMUNHÆMMENDE BEHANDLING</b> .....	<b>16</b>
Ciclosporin A (CyA).....	16
Methotrexat (MTX) .....	16
Systemiske kortikosteroider (SCS) .....	17
Azathioprin (AZA).....	17
Anbefalinger: .....	18
Mycophenolat mofetil (MMF) .....	18
Anbefalinger: .....	18
<b>BIOLOGISK BEHANDLING</b> .....	<b>18</b>
Dupilumab.....	18
Kontrolbehov:.....	20
<b>GRAVIDITET OG AMNING</b> .....	<b>21</b>
<b>REFERENCER</b> .....	<b>22</b>

**Målgruppe:** Dermatologer og uddannelsessøgende læger indenfor det dermatovenerologiske speciale, samt læger indenfor andre specialer med særlig interesse for AD.

## **BAGGRUND**

AD er en kronisk, eller kronisk tilbagevendende, eksem sygdom og en af de hyppigste hudsygdomme i Danmark. Incidensen i Danmark er steget støt gennem de sidste 50 år, men ser nu ud til at flade ud. Lignende stigninger er fundet i den øvrige vestlige verden (1).

Sygdommen debuterer i de tidlige barneår: 60% inden for 1-1½ leveår og hovedparten inden for de første 5 leveår. Omkring 10% debuterer efter 5 års alderen. Debut i voksenalderen er relativt sjælden.

Der er rapporter om en stigende tendens til nyopstået AD hos ældre, især mænd, men dette er ikke tilstrækkeligt undersøgt.

40-60% har recidiverende eksem eller mere persisterende, kronisk sygdom; ofte ind i voksenalderen. Hovedparten har mild-moderat sygdom med aftagende sværhedsgrad de første leveår.

Den præcise patogenetiske mekanisme for AD er ikke klarlagt, men flere faktorer gør sig gældende: En Th2-polarisering af immunresponsen med deraf følgende øget produktion af IgE; en defekt hudbarriere, der hos ca. 1/3 skyldes en mutation i genet, der koder for overfladeproteinet filaggrin; samt en øget mængde af IgE-medierede allergier. Ca. 20% af patienterne har normal P-IgE.

AD er associeret til astma bronchiale, allergisk rhino-konjunktivitis, type I hypersensibilitet samt kontakteksem og håndeksem af både den allergiske og irritative type. Op til 70% af børn med svær AD udvikler astma sammenlignet med 20-30% af børn med mild AD. Ca. 30% udvikler allergisk rhino-konjunktivitis.

Målene for behandling af AD er:

- 1) Kontrol af akutte tilfælde med opblussen
- 2) Vedligeholdelsesbehandling når huden er i ro
- 3) Behandling af komplikationer, f.eks. infektioner og allergier
- 4) Uddannelse af patienten og patientens familie til at håndtere sygdommen og dens behandling, således at livskvaliteten øges

Behandlingen kan være topikal, systemisk eller begge dele, afhængigt af sværhedsgraden inkl. kontrol af forværende faktorer (2, 3).

Mange nye topikale og systemiske behandlinger er under udvikling til behandling af AD.

### ***Forværende faktorer***

Flere faktorer kan have indflydelse på det kliniske forløb af AD og betydningen heraf bør vurderes ved den primære konsultation samt ved persisterende eksem og/eller svigtende eller manglende behandlingseffekt.

### **Irritanter**

AD tredobler risikoen for håndeksem, som typisk udvikles i tidlig voksenalder. En del børn har dog også håndeksem. Patienter med AD har en nedsat tolerance over for irritanter på grund af øget hudpermeabilitet og nedsat tærskel for udvikling af inflammation. Samtidig forekomst af filaggrin null-mutationer forværrer disse faktorer og øger yderligere risikoen for irritativt kontakteksem.

Ved mistanke om betydende irritativ påvirkning bør eksponeringer identificeres (fx vådt arbejde, handskebrug, hyppig håndvask og desinfektion, kontakt med detergenter og olie, mekaniske påvirkninger, uld og grove tekstiler). Påvisning af filaggrin-mutationer kan understøtte patient compliance til undgåelse af våde erhverv (4, 5).

### **Infektioner**

Op mod 90% af patienter med AD er koloniserede med *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Såvel læsionel som non-læsionel hud kan være koloniseret. Koloniseringsraten og -densiteten samt kolonisering med superantigen-producerende stammer af *S. aureus* er korreleret med sygdommens sværhedsgrad og persisterende inflammation.

Patienter med AD har en øget tendens til at udvikle disseminerede virale infektioner i huden, hvoraf dissemineret infektion med Herpes simplex virus (eczema herpeticum) og poxvirus (Molluscum contagiosum) er de vigtigste. Svær og ubehandlet AD, head-and-neck dermatitis, tidligere eczema herpeticum og herpes simplex infektion samt filaggrin-mutationer øger risikoen for eczema herpeticum.

Sensibilisering over for gærsvampen *Malassezia furfur* ses hos patienter med head-and-neck dermatitis. Koloniseringsdensiteten af *Malassezia* er ikke øget. Behandling af *Malassezia* er korreleret med bedring af eksem og nedsat forbrug af lokalsteroid, men fuldstændig fjernelse er dog ofte ikke mulig, da *Malassezia furfur* er en del af normalfloraen.

Hvis der klinisk er tale om manifest infektion behandles tilstanden med det samme. Samtidig bør der foretages relevant mikrobiologisk diagnostik (6).

## **AD og fødevareallergi hos børn**

Et systematisk review har påvist en stærk association mellem AD og fødevareallergi hos børn (7). Specielt børn med vedvarende moderat til svær AD har samtidig fødevareallergi og der er evidens for at AD går forud for fødevareallergien.

En dansk populationsbaseret undersøgelse viste at 15% af børn mellem 0 og 6 år med AD havde fødevareallergi (8). Undersøgelsen viste samtidig at blandt børn med fødevareallergi havde 90% AD.

Den klassiske sensibiliseringsvej ved fødevareallergi er mave-tarmkanalen, men nye studier tyder på at sensibiliseringen kan ske via den defekte hudbarriere (7, 8).

Fødevareallergi hos børn viser sig overvejende som type I allergiske symptomer, men hos enkelte kan der også ses forværring i AD. Man kan klassisk opdele reaktionstyperne i; 1) "immediate-type", 2) isoleret eksematøs "late-type" og 3) en kombination. "Immediate-type" symptomer viser sig indenfor minutter til timer i form af oralt allergi syndrom (OAS) med urticaria/angioødem, astma, allergisk rhino-conjunctivitis, gastro-intestinale symptomer, kardiovaskulære symptomer og i svære tilfælde anafylaktisk shock. Den sjældne "late-type" reaktion viser sig som en forværring af AD indenfor 2-48 timer (9), og diagnosen bør stilles i et center med særlig erfaring indenfor dette område.

De hyppigste fødevareallergener hos børn er mælk, æg, peanut, hasselnød, hvede, soja og fisk.

### *Udredning.*

Diagnosen fødevareallergi stilles ved dobbeltblindet placebokontrolleret fødevareprovokation (DBPCFC) eller åben kontrolleret fødevareprovokation (10). Provokationen er "gold standard" for diagnosen fødevareallergi, men er også vigtig for bestemmelse af tærskelværdi, indikation for adrenalin-pen og rådgivning af familierne.

Hudpriktest med friske fødevarer og specifikke IgE-målinger angiver sensibilisering, og kan varetages i såvel dermatologisk praksis som på hospitalsafdelinger. Priktest kræver anafylaksi beredskab. Provokation er påkrævet med henblik på om sensibiliseringen er klinisk relevant. Komponentdiagnostik kan for enkelte allergener (fx peanut og hasselnødder) anvendes prædikativt idet man kan undersøge hvilke allergenkomponenter antistofferne er rettet mod. Således kan testen i nogle tilfælde tyde på sensibilisering med lav risiko for symptomer, i andre tilfælde sensibilisering med risiko for svær anafylaksi (eks. for hasselnød; cor a1 sensibilisering hos birkepollenallergikere med oralt allergi syndrom versus cor a9 og cor a14 sensibilisering hos patienter med anafylaksi). En kontrolleret fødeprovokation er dog fortsat nødvendig for at kende tærskel og sværhedsgrad af symptomer.

Udredning af fødevareallergi, herunder anamnese, priktest og måling af specifik IgE kan foregå på afdelinger med ekspertise på området. Fødevareprovokationer bør foregå under anafylaksiberedskab på allergicentre.

## ***Luftbårne allergener***

Aeroallergenens betydning for forværring af AD diskuteres fortsat. Hos enkelte børn kan specielt husstøvmider forværre eksemet. Derudover har aeroallergener overvejende betydning for komplicerende astma eller allergisk rhinokonjunctivitis (10).

## ***Kontaktallergener***

Type IV-sensibilisering forekommer omtrent lige hyppigt blandt patienter med og uden AD og dette på trods af eksperimentelt nedsat evne til at udvikle type IV-hypersensibilitet blandt patienter med AD. Det er de samme kontaktallergier der forekommer hyppigst blandt patienter med AD som hos ikke-atopikere, dvs. allergi overfor metaller, parfume og konserveringsmidler. Der er publiceret 2 systematiske review-artikler i 2017 og en af dem indeholdt samtidig en meta-analyse. Denne meta-analyse viste at kontaktallergi forekom signifikant hyppigere hos personer med tidligere eller aktuel AD sammenlignet med kontroller uden AD når udelukkende generelle befolkningsstudier blev inddraget. Derimod forekom kontaktallergi signifikant mindre hyppigt blandt patienter med AD i kliniske studier sammenlignet med kontroller. Dette lidt modstridende fund kan forklares med at patienter med aktuel og/eller mere svær AD formentlig er beskyttet mod at udvikle kontaktallergi pga. et skævvredet immunrespons, som er særligt udtalt hos de mest syge. Omvendt tyder den positive sammenhæng i befolkningsstudier på at langvarig og gentagen eksponering for kontaktallergener i primært kosmetiske produkter til behandling af tør og evt. inflammatorisk hud øger risikoen for udvikling af kontaktallergi pga. den brudte hudbarriere. Man bør foretage lappetestning (epikutantest) hos patienter med AD på samme indikation som andre eksempatienter. Mistanke om betydende kontaktallergi bør endvidere opstå hos lægen hvis en patient med AD oplever pludselig og vedvarende generalisering af sit eksem eller hvis der er kronisk eksem på hænder, fødder eller i ansigtet. Når der foretages lappetestning hos patienter med AD vil der være en let øget forekomst af irritative reaktioner, som kan ligne rigtige allergiske reaktioner, fx ved testning med metaller, parfume og lanolin (11, 12).

## ***Krads, stress og sved***

Kløe, og heraf følgende krads, fører til ødelæggelse af hudbarrieren med frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner og sekundær inflammation, men også frigørelse af intracellulære antigener fra epidermale keratinocytter.

Vedvarende psykologisk stress øger permeabiliteten af hudbarrieren via hæmning af syntesen af ceramider, kolesterol, frie fede syrer og ændring af corneodesmosomer, og kan forværre AD (13, 14). Stressreduktion forbedrer de kutane manifestationer.

Sved forværrer både kløe og selve eksemet, sidstnævnte formentlig på grund af lokal irritation (15).

## **Komorbiditet**

Det er velkendt at AD, både hos børn og voksne, hænger stærkt sammen med allergiske IgE-medierede sygdomme såsom fødevareallergi, astma og høfeber. Ca. 80% af patienter med AD har forhøjet IgE.

Tidligere talte man om den såkaldte "atopiske march". Her var forståelsen at atopiske lidelser fulgte en sekventiel udvikling med eksem som den første sygdom, fulgt af fødevareallergi, allergisk rhinitis, konjunktivitis, og astma. Epidemiologiske studier og metaanalyser har ikke kunne eftervise dette i den brede gruppe af AD-patienter, men derimod at det er subgrupper af patienter med AD som risikerer at udvikle de allergiske IgE-medierede følgesygdomme. Rækkefølgen er imidlertid vilkårlig (16).

Patienter med AD har også en øget risiko for at udvikle visse non-atopiske komorbiditeter, heriblandt autoimmune sygdomme. Det drejer sig især om alopecia areata, vitiligo og urticaria, mens risikoen for fx reumatoid artrit og inflammatorisk tarmsygdom nok er øget, men ikke i særlig høj grad (17, 18). Risikoen for at udvikle ADHD, angst og depression er derimod betydeligt øget i absolutte tal, og er noget behandlere skal have fokus på. Det ser dog ikke ud til at risikoen for selvmord er øget baseret på tal fra de danske registre (19, 20).

Patienter med svær AD synes også at have en øget forekomst af kardiovaskulære risikofaktorer, inkl. rygning, og kardiovaskulær sygdom (21). Inflammationen ved AD kan muligvis øge risikoen for kardiovaskulære sygdomme, men den reelle betydning af dette er formegentlig minimal sammenlignet med den der er ved f.eks. psoriasis.

Endelig har patienter med AD øget forekomst af keratitis, keratokonus/globus og andre alvorlige øjenssygdomme (18).



## BEHANDLING

Svær behandlingsrefraktær AD

Systemisk behandling/UV  
behandling

Moderat til svær AD

Moderate til højpotente lokalsteroider og/eller TCI. Ved  
remitterende AD evt. proaktiv behandling

Mild til moderat AD

Lav til moderat potente lokalsteroider og/eller TCI.

Tør hud

Basis behandling med hudpleje, identifikation og håndtering af uspecifikke og specifikke  
udløsende faktorer

### Vask

Afvaskning af huden såvel mekanisk som ved brug af antiseptiske midler såsom klorhexidinholdig sæbe kan nedbringe antallet af bakterier på huden. Det anbefales at vaske huden dagligt i tempereret badevand i et begrænset tidsrum. Man skal dog være opmærksom på at sæbe og flere antiseptiske midler er lokalirriterende, hvilket i sig selv kan have en forværrende effekt på eksemet, og at eks. klorhexidin kan være sensibiliserende. En systematisk gennemgang af randomiserede undersøgelser af afvaskningsmetoder til at nedbringe stafylokokker på huden hos patienter med AD har ikke kunnet dokumentere klinisk betydningsfuld effekt af disse manøvrer, men dette kan dog skyldes dårlig kvalitet af de inkluderede studier (15). Ved kliniske tegn på inficeret eksem kan administration af kaliumpermanganat-opløsning (rødt bad) medvirke til ophevelse af eksemet.

## **Fugtighedscremer**

Anvendelse af fugtighedscreme kan bibeholde en vis grad af hydrering af stratum corneum, idet cremen øger stratum corneums lipidindhold og plasticitet, hvilket mindsker fremkomsten af tørhed og mikrofissurer og forebygger kløe (22).

Cremer med et moderat til højt fedtindhold er at foretrække frem for cremer med højt vandindhold, ligesom cremer uden parfume anbefales for at mindske risikoen for kontaktallergi. Der er ikke sikker dokumentation for forskel i virkningseffekt af de enkelte fugtighedscremer, ej heller bedre effekt af cremer indeholdende adjuverende faktorer såsom eksempelvis ceramid, og derfor er patientpræference den vigtigste faktor for valg af fugtighedscreme (22). Cremen skal appliceres op til flere gange dagligt og navnlig indenfor få minutter efter bad, hvor det hydrerede stratum corneum har øget penetration. Den mængde creme der kræves for at opnå et signifikant klinisk respons er stor, hvilket gør at mange patienter underdoserer mængden af anvendt creme.

Fugtighedscreme anbefales som eneste behandling af tør hud/mildt eksem samt som adjuverende behandling af moderat til svært eksem. Anvendt som adjuverende behandling har fugtighedscreme vist sig at kunne reducere behovet for, samt muligvis øge responset på, behandling med topikale glukokortikoider (22). Ydermere kan hyppig anvendelse af fugtighedscreme på ophelet eksem nedsætte risikoen for genopblussen. Der er indikationer på at forebyggende indsats med fugtighedscreme til nyfødte i højrisikogrupper for udvikling af AD har gavnlig effekt. Opfølgende studier er i gang (23, 24).

## **Topikale glukokortikoider**

Topikale glukokortikoider er førstevalg til behandling af moderat til svært eksem(25). Glukokortikoider inddeles i mildt, middelstærkt, stærkt og meget stærkt virkende præparater (gruppe I-IV). De fleste børn med AD kan behandles effektivt med gruppe I-II og voksne med gruppe II-III. Gruppe I-II anvendes fortrinsvis i ansigtet, aksiller, lyskere regioner og ano-genitalområdet, mens gruppe II-III anvendes på den øvrige del af kroppen. Gruppe IV præparater er sjældent indiceret til patienter med AD (26). Den nødvendige mængde creme kan udregnes efter reglen om en fingerspidsenhed, hvilket svarer til den mængde af præparatet, der kan ligge på pegefingerens yderste led. Det hudareal der kan dækkes sufficient af én fingerspidsenhed svarer til begge håndflader. Ved korrekt instruktion af patienter, og navnlig forældre til småbørn med AD, kan risikoen for bivirkninger mindskes betydeligt, ligesom tilfælde af genopblussen kan forebygges.

Til den akutte behandling af opblussen af eksem er der ikke dokumentation for en væsentlig bedre effekt af at påsmøre præparaterne mere end én gang dagligt (27). Ligeledes er kortvarig behandling med et potent topikalt glukokortikoid ligeså effektivt som længerevarende behandling med mildt til moderat virkende glukokortikoid og medfører formentlig mindre risiko for bivirkninger. Den akutte behandling af opblussen bør vare 1-4 uger, hvorefter der overgås til vedligeholdelsesbehandling. Eksemet skal være helt i ro når der skiftes til vedligeholdelsesbehandling, fx 2 gange ugentligt. Der er dokumentation for at vedligeholdelsesbehandling nedsætter recidivfrekvensen betydeligt (28). Ved svært eksem kan daglig påsmøring være påkrævet i en længere periode, men ved manglende klinisk respons efter 3 måneder, bør systemisk behandling overvejes, da risikoen for hudatrofi ved langvarig behandling med potente topikale glukokortikoider er øget.

Hudkløe udgør formentlig den vigtigste parameter for monitorering af sygdomsaktiviteten. Overgang til vedligeholdelsesbehandling skal derfor ikke foregå før hudkløen er under kontrol og sker bedst i form af sjældnere påsmøring af samme præparatet, eksempelvis 2 gange ugentligt på tidligere afficerede områder, såkaldt *proaktiv behandling*, i modsætning til *reaktiv behandling* hvor behandlingen afbrydes, når eksemet er bragt i ro og genoptages ved opblussen (29). Reaktiv behandling medfører en større risiko for genopblussen samt anvendelse af en mængde topikal glukokortikoid, der samlet set er større end ved den proaktive behandlingsstrategi målt over det samlede sygdomsforløb. Salver medfører sandsynligvis en hurtigere opheling af aktivt eksem end cremer, navnlig ved tørre eksem, men kan være kosmetisk generende. Der er ikke forskel på effekten af de forskellige præparater indenfor samme styrkegruppe.

Topikale glukokortikoider indeholdende anti-infektiva kan anvendes til inficeret eksem, men brugen bør begrænses af hensyn til resistensudvikling og risiko for

sensibilisering. Der er ikke sikker dokumentation for en bedre effekt af kombinationspræparater frem for glukokortikoidpræparater alene til behandling af inficeret eksem. Ved langvarig brug af topikale glukokortikoider kan der udvikles tilvænning til behandlingen (takyfylaksi), hvilket indebærer at eksemet responderer dårligere og dårligere på samme præparat, i hvilken situation skift til andet præparat i samme styrkegruppe anbefales. Kontaktallergi overfor glukokortikoider samt indholdsstoffer udgør en risiko, som skal overvejes som differentialdiagnose ved uforklaret svær opblussen af sygdommen, eks. efter præparatskift.

### **Topikale calcineurinhæmmere (TCI)**

Der er 2 indregistrerede calcineurinhæmmere på det danske marked til lokalbehandling af AD: Tacrolimus salve og pimecrolimus creme. Begge præparater er indregistrerede til brug hos patienter over 2 år og er vist at være mere effektive end placebo i kliniske studier (30, 31). Tacrolimus er indregistreret som en 0,03% salve til børn og en 0,1% salve til voksne. Tacrolimus salves virkning er at sammenligne med et middelstærkt topikalt glukokortikoid, mens pimecrolimus creme 1% er mindre potent.

TCI har anti-inflammatoriske effekter, men virkningsmekanismen er anderledes end glukokortikoidernes. Fordelen ved TCI er at de ikke inducerer hudatrofi. De er derfor velegnede til proaktiv langtidsbehandling, og der foreligger studier vedrørende brug af tacrolimus salve 2 gange ugentligt til både børn og voksne i op til et år. Studierne viste at antallet af episoder med opblussen af eksemet blev nedsat og tiden inden den første opblussen blev forlænget signifikant (32, 33). Der foreligger også et studie der beskriver behandling efter behov med pimecrolimus creme i op til 6 måneder (30).

Den væsentligste bivirkning ved TCI er at en del patienter oplever en kortvarig sviende og brændende fornemmelse i huden, der varer op til en time, men forsvinder indenfor den første uges brug. Der er ikke tale om allergi overfor præparatet.

Kliniske og prækliniske data indikerer ikke at der er øget forekomst af lymfomer eller non-melanom hudcancer ved brug af TCI (28, 34, 35), men da brug af TCI peroralt viser øget forekomst af non-melanom hudcancer anbefales solbeskyttelse, så længe der behandles med TCI.

Behandling med TCI er andet valg i forhold til topikale glukokortikoider, men er særligt velegnet til sarte hudområder såsom ansigt og hudfolder, hvor risikoen for hudatrofi er større.

### **Behandling af kløe**

Kløe er et udtalt symptom ved AD og en vigtig parameter i monitorering af sygdomsaktiviteten. Kun få studier har undersøgt effekten af en behandling på kløe alene. Kløeintensiteten indgår dog i Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), som er et scoringssystem der anvendes til monitorering af behandlingseffekten ved forskellige behandlinger til AD. Behandling af atopisk kløe er multi-dimensional og omfatter behandling mod tør hud, inflammation og læsioner forårsaget af krads.

Fugtighedscremer bruges til at forebygge og behandle tør hud, som kan forårsage kløe. Der foreligger ikke særlig evidens for hvilken fugtighedscreme som bør foretrækkes (36).

Topikale glukokortikoider kan bruges til at lindre kløe og har særlig effekt i begyndelsen af et eksemudbrud, men kan også bruges som proaktiv behandling, hvor man eksempelvis behandler to gange ugentligt på de steder, hvor eksemudbruddene som regel opstår (37). TCI kan ligeledes bruges til at behandle kløe ved eksemudbrud (38, 39).

Kun få studier har undersøgt effekten af ultraviolet lys til behandling af kløe ved AD. Den bedste effekt er vist for smalsprektret UVB-lys (40).

## **ANTIMIKROBIEL BEHANDLING (topikale antiseptika, topikale antibiotika, systemiske antibiotika, antivirale midler etc.)**

Mange patienter med AD er koloniserede med *S. aureus* (op til 90% af patienter med moderate til svær sygdomsaktivitet) på grund af nedsat effekt af det innate immunsystem (41). Udskillelse af superantigener og exotoxiner fra bakterierne er relateret til forværring af sygdommen (42), og hos patienter med moderat til svær AD kan det være en fordel at behandle med topikale anti-stafylokokmidler, klorbade og systemisk antibiotika ved opblussen (43). Supplerende behandling med 0.005% natriumhypoklorit-bade har i et mindre RCT vist signifikant reduktion af Eczema Area and Severity Index (EASI) score efter 2 måneders behandling ift. Placebo (44). En meta-analyse har imidlertid efterfølgende ikke vist effekt af denne behandling.

I et tidligere Cochrane review fra 2008 fandt man dog ikke evidens for behandling med antibakterielle sæber, badeolier eller topikale antibiotika/antiseptika (45, 46). Hvis huden er uden tegn på superinfektion bør antibiotika ikke anvendes (47).

Sølvcoatede tekstiler til antimikrobiel brug har tidligere vist at reducere *S. aureus*-kolonisering hos patienter med AD (48), men et nyligt RCT med 300 børn med moderat og svær AD viste ingen effekt (49).

Sekundær infektion med gærsvampe, dermatofytter, streptokokker eller stafylokokker kan udløse forværring i AD (50) og ved mistanke herom kan der foretages mikrobiologisk undersøgelse og relevant antibiotisk/antimykotisk

behandling bør iværksættes. Langtidsbehandling anbefales ikke (hverken systemisk eller topikalt) pga. risiko for resistensudvikling (51, 52).

Antimykotika anbefales til "head and neck"-dermatitis, da der ofte er tale om en *Malassezia furfur*-superinfektion (53). Systemisk ketoconazol (54) og topikal ciclopiroxolamin (55) samt andre imidazol-derivater (fluconazol eller itraconazol) kan anvendes.

Virale infektioner forekommer hyppigere i huden hos patienter med AD medførende molluscum contagiosum (poxvirus), eczema vaccinatum (reaktion på vaccination mod kopper) og eczema herpeticum (herpes simplex virus). Ved sidstnævnte skal der iværksættes hurtig behandling med systemisk antiviral terapi (fx aciclovir intravenøst).

## LYSBEHANDLING

Da de fleste patienter med AD bedres om sommeren pga. solens UV-bestråling, er kunstige lys-behandlinger introduceret i behandlingen af sygdommen.

Lys-behandling må ikke "stå alene", men skal altid indgå i en overordnet behandlingsplan. Hos voksne kan det tilbydes som en sekundær behandling, hvor det hos børn kun skal introduceres, når sygdommen:

- er moderat til svær
- når andre behandlingsmuligheder ikke har hjulpet tilstrækkeligt
- når patients livskvalitet er betydelig reduceret

Barnet skal være stort nok til at kunne kooperere til behandlingen.

Lys-behandling pauseres hvis patientens hud er moderat til svær inficeret.

Der findes forskellige lys-apparater til behandling af AD, som inddeles efter deres spektrum af bølglængder:

Bredspektret UVB:	290–400 nm
Smalspektret UVB (TL01):	311–313 nm
UVA1:	340–400 nm

Som regel er lys-behandling ikke indiceret i den akutte fase af AD, men bør primært anvendes til kronisk kløende og licheniceret eksem. Smalspektret UVB er den mest effektive lys-behandling til kronisk AD, mens UVA1 kan bruges til behandling af akut opblussen. Vedr. lys-behandlinger er der behov for større randomiserede studier samt langtidsstudier (40, 56, 57)

Der skal føres eksakt dokumentation over behandlinger (dato, tid, joule), og behandlingseffekten bør monitoreres løbende, da lys-behandling øger risikoen for non-melanom hudcancer, melanom og fotoaldring af huden.

Topikale glukokortikoider og fugtighedscremer anbefales i starten af lys-behandlingen for at undgå "opblussen", hvorimod TCI-behandlinger bør undgås (56).

## **SYSTEMISK IMMUNHÆMMENDE BEHANDLING**

For alle nedenstående behandlingsmuligheder gælder det, at erfaring med brug af præparaterne og regelmæssig kontrol af patienten, både klinisk og biokemisk, er afgørende for at sikre gode patientforløb. Der behandles med laveste effektive dosis.

Behandling af børn med systemiske immunhæmmende præparater bør kun foretages af specialister med særlig erfaring på området.

Systemisk immunhæmmende behandling kan ikke stå alene, og alle patienter skal fortsætte med daglig fugtighedspleje af huden og supplere med topikal glukokortikoid og/eller TCI ved behov. Cyclosporin A er det eneste systemiske immunhæmmende lægemiddel udover det biologiske lægemiddel Dupixent, der er indregistreret til behandling af atopisk eksem. Dog nævnes de øvrige systemiske immunhæmmende lægemidler (se nedenfor) i medicinrådets anbefaling vedr. brug af dupilumab, som lægemidler der skal have været anvendt inden biologisk behandling kan ordineres (se afsnit om biologisk behandling). Således er de øvrige systemiske immunhæmmende behandlinger anerkendte til behandling af svær atopisk eksem, omend ikke indregistrerede.

### ***Ciclosporin A (CyA)***

Metaanalyser har bekræftet effekten af CyA hos både børn og voksne sammenlignet med placebo. Effekten er hurtigt indsættende og kan derfor anvendes ved akut, svær forværring. Der er imidlertid også hurtigt recidiv efter seponering (58-62).

Anbefalinger:

- CyA kan anvendes til svær akut og kronisk AD hos børn og voksne
- Dosis mellem 2,5 og 5 mg/kg/dag fordelt på 2 doser. Ved effekt trappes ned til laveste effektive dosis.
- Kombination af CyA og lysterapi bør undgås pga. øget risiko for non-melanom hudkræft.
- Den nefrotoksiske effekt af CyA begrænser langtidsbrug (mere end 2 år), men enkelte patienter tåler længerevarende behandling med lav dosis.
- Anvendelse af CyA er mulig under graviditet under nøje overvågning. Ingen restriktioner for mænd der ønsker at blive fædre.

### ***Methotrexat (MTX)***

Enkelte kontrollerede undersøgelser og klinisk erfaring viser effekt af MTX. Bivirkningsprofilen ved langtidsbehandling af både børn og voksne er velkendt (59, 63-65).



#### Anbefalinger:

- Kan anvendes til børn og voksne med svær kronisk AD.
- Dosis voksne: 5-25 mg x 1 ugentligt.
- Dosis børn: 0,3-0,6 mg/kg x 1 ugentligt. Dosis bør ikke overstige 25 mg.
- Der suppleres med folinsyre peroralt som anbefalet ved psoriasis.
- Ved betydende gastro-intestinale bivirkninger, eller utilstrækkelig effekt kan subkutan injektion MTX forsøges
- MTX er teratogent og graviditetet er absolut kontraindiceret. Mht. mandlige patienter, der ønsker at blive fædre, er data ikke entydige. Man anbefaler sikker antikonception også for mænd der er i MTX behandling.

### **Systemiske kortikosteroider (SCS)**

Enkelte kontrollerede undersøgelser og klinisk erfaring viser effekt af SCS. SCS har en uheldig risk/benefit-ratio og bivirkningsprofil. Langtidsbehandling frarådes (59).

#### Anbefalinger:

- Korttidsbehandling (< 1 mdr.) af svær akut AD kan overvejes i særlige tilfælde.
- Dosis justeres efter patientens vægt.
- Korttidsbehandling under udtrapning i forbindelse med påbegyndelse af anden systemisk behandling kan overvejes.
- Kan anvendes ved graviditet under nøje overvågning. Mænd, der ønsker at blive fædre, kan behandles med SCS.

### **Azathioprin (AZA)**

Der forefindes enkelte RCT'er omhandlende effekten af AZA i behandlingen af AD overfor placebo, og i et enkelt tilfælde overfor MTX hvor effekten er sammenlignelig (66-68).

Der er formentlig en let øget risiko for non-melanom hudkræft hos patienter behandlet med AZA baseret på data fra organtransplanterede patienter og især hos patienter med solskadet hud (69).

Der er ingen studier af dosis-respons ved AZA-behandlingen af AD. Screening af thiopurine methyltransferase (TPMT)-aktivitet kan forud gå start på behandlingen. Ved lav enzymaktivitet reduceres dosis. Alternativt kan behandlingen startes med en lav testdosis, fx 50 mg dagligt i en uge til en voksen patient efterfulgt af kontrol af blodprøver. Hvis disse er normale, kan dosis øges.

I klinisk praksis har det vist sig at fuld effekt først kan forventes efter ca. 12 ugers behandling. Præparatet egner sig derfor ikke til akut terapi ved svær forværring af AD.

Anbefalinger:

- Der er en svag rekommandation for anvendelsen af AZA til behandling af svær, kronisk AD hos både børn og voksne.
- Anbefalet dosis mellem 1 og 3 mg/kg/dag fordelt på 2 doser.
- Kan anvendes, på tvingende indikation under graviditet. Kan anvendes af mandlige patienter, der ønsker at blive fædre uden risiko.

### ***Mycophenolat mofetil (MMF)***

Der forefindes ublindede case-serie-studier med meget få inkluderede patienter som har undersøgt effekten af MMF på AD (70, 71).

Alle studierne viste effekt af MMF i behandlingen af AD omend på et meget lille patientgrundlag.

En større randomiseret afprøvning hvor CsA blev brugt til at få patienter med AD i remission over en 6 mdrs periode viste at vedligeholdelsesbehandling med MMF var lige så effektiv som CsA i en 10 ugers observationsperiode.(72)

Anbefalinger:

- Der er ingen sikker rekommandation for MMF ved behandlingen af AD. Præparatet kan forsøges anvendt ved manglende effekt eller uacceptable bivirkninger af andre systemiske immunhæmmende behandlinger.
- Præparatet er teratogent og kvinder i fertil alder bør anvende sikker anti-konception. Mht. mænd der ønsker at blive fædre er data ikke entydige.
- Anbefalet dosis er 2-3 g/dag fordelt på 2 doser (til børn efter vægt. Ofte 30-50 mg/kg/dag).

## **BIOLOGISK BEHANDLING**

### ***Dupilumab***

Dupilumab er det eneste indregistrerede biologiske lægemiddel til AD hos børn > 12 år og voksne. Behandlingen gives hver 14. dag subkutant.

Dupilumab er et rekombinant humant IgG4 monoklonalt antistof der binder til alpha subunit af interleukin (IL-) 4 receptoren som ligeledes udgør en del af IL-13 receptoren. Herved blokerer antistoffet både IL-4 og IL-13, som er centrale

cytokiner i inflammationsmekanismen ved AD. Antistoffet har vist gode behandlingsmæssige resultater hos de fleste af de indrullerede patienter med moderat til svær AD i publicerede fase 3 studier (73).

I de kliniske studier er der set en øget forekomst af konjunktivitis uden kendt genese og det er påvist at især patienter med svær sygdom og tidligere conjunctivitis havde en forøget risiko (74). Patienter behandlet med dupilumab, der udvikler konjunktivitis, som ikke forsvinder med standardbehandling, skal have foretaget en subakut oftalmologisk undersøgelse.

Erfaring med graviditet og amning under dupilumab savnes. Det anbefales at der holdes pause med dupilumab-behandlingen i 12 uger ved ønske om graviditet.

#### Indikationer:

Patienter med moderat til svær kronisk AD vurderet ud fra nedennævnte scoringssystemer, samt at patienten ikke responderer på relevant lokalbehandling og en systemisk behandling (AZA, MTX, CyA eller MMF) givet i relevant dosis og varighed, typisk 3 mdr.

Som indikation for moderat og svær kronisk AD og behov for systemisk behandling anvendes EASI eller BSA samt vurdering af indvirkning af sygdommen på patientens livskvalitet anvendes Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) eller Dermatology Life Quality Index (DLQI). Da AD er en meget svingende sygdom, bør sygdomsaktiviteten have haft en lignende sværhedsgrad i 3 perioder af mindst en uges varighed gennem de forudgående 3-6 måneder, dog ikke medregnet tilfælde hvor eksemet har været kompliceret af infektion. For POEM gælder en værdi på over 16 og for DLQI en værdi på 10, som en påvirkning af hudsygdommen, der i væsentlig grad nedsætter patientens livskvalitet.

Før opstart bør patienten således både have AD med sværhedsgrad svarende til en eller flere af følgende  $EASI > 16$ ,  $BSA > 10\%$ ,  $DLQI > 10$  og  $POEM > 16$ .

*For MTX gælder:* Manglende respons på MTX defineres som ikke-tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet i min. 3 måneder med højeste tolererede dosis (typisk 15-25 mg ugentligt peroralt). Ved utilstrækkelig effekt eller GI-gener ved oralt indtag, kan subkutan administration forsøges.

*For CyA gælder:* Manglende respons på CyA defineres som ikke-tilstrækkelig effekt hos patienter, som er behandlet i min. 2 måneder med 2,5 – 5 mg/kg/dag, fordelt på 2 doser samt hurtigt recidiv af eksem efter 3-6 måneders CyA-behandling.

*For AZA gælder:* Manglende respons på AZA defineres som ikke-tilstrækkelig effekt hos patienter, som er behandlet i min. 3 måneder med højeste tolererede dosis (typisk 1-3 mg/kg/dag fordelt på 2 doser).

*For MMF gælder:* Manglende respons på MMF defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet i min. 3 måneder med højeste tolererede dosis (typisk 1,5 – 2 g/dagligt fordelt på min. 2 doser).

Dosering:

Initialt gives 600 mg (2 sprøjter) s.c. fordelt på to doser i låret eller maven (undtagen de 5 cm omkring navlen) efterfulgt af 300 mg s.c. hver anden uge. Behandlingseffekten vurderes efter 16 uger.

Kontrolbehov:

*Før opstart af behandlingen:* Det er vigtigt at foretage en grundig anamnese og klinisk undersøgelse af patienten. Blodprøve til analyse af Hæmoglobin, differential tælling, trombocytter, ALAT, og serum kreatinin kan overvejes men er ikke et krav.

Følgende spørgeskemaer og vurderinger foretages før opstart: EASI, DLQI, POEM og WPAI:GH (Spørgeskema vedr. forringelse af arbejdsproduktivitet).

*Under behandlingen:* Blodprøver tages ved behov idet rutine blodprøver ikke er indicerede. Der anbefales klinisk kontrol senest efter 16 uger. Først efter 16 uger vurderes behandlingseffekten. Patienter med EASI75 vurderes som værende gode respondere og fortsætter behandlingen, patienter med EASI50 og samtidig fald i DLQI med 4 point vurderes som delvise respondere og fortsætter, men vurderes igen efter 3 mdr.

Patienten ses derefter ca. hver 3. måned. Ved alle kontrolbesøg udfyldes følgende: EASI, DLQI og POEM samt en gang årligt WPAI:GH.

Patienterne skal registreres i national database.

Behandlingsvarighed:

AD kan "brænde ud" og klinisk erfaring har vist at aktiv behandling gennem en længere periode kan medføre remission, så patienten efterfølgende kan klare sig udelukkende med topikal behandling. Man bør derfor hos patienter med god effekt, vurderet ud fra at der har været stabil minimal sygdomsaktivitet gennem 12 måneder, seponere den biologiske behandling. Ved svært recidiv af eksemet kan behandlingen genoptages med mindre der er kontraindikation herfor.

## GRAVIDITET OG AMNING

Som udgangspunkt anbefales forsigtighed ved behandling af gravide. Topikale glukokortikoider betragtes som sikre for fosteret. UV-behandling er ligeledes sikkert at anvende under graviditet, dog ikke i kombination med psoralen eller retinoider (75).

TCI bør i henhold til produktresumeeet ikke anvendes. Der foreligger studier fra organtransplanterede der har modtaget tacrolimus systemisk under graviditet, hvor der er set en øget risiko for præmatur fødsel. Den systemiske absorption af topikal tacrolimus og topikal pimecrolimus er meget lille.

SCS kan anvendes med forsigtighed idet der er en risiko for føtal adrenal supression og intrauterin vækstretardering. Samtidig øges risikoen for præeklampsi. Amning kan foregå under SCS behandling og der er ikke beskrevet bivirkninger hos barnet. AZA kan anvendes på tvingende indikation, og amning er mulig på behandlingen. CyA har været anvendt i organtransplanterede gravide patienter hvor der er set en øget risiko for præmatur fødsel og nedsat fødselsvægt. Amning under CyA behandling frarådes.

MTX og MMF er absolut kontraindicerede hos gravide (76). Amning frarådes hos patienter i MTX og MMF behandling.

Der savnes erfaring med dupilumab i forhold til graviditet. Stoffet er et IgG4 antistof og opkoncentreres over placentamembranen. På nuværende tidspunkt kan det ikke anbefales at give behandlingen til gravide.

Som udgangspunkt bør systemisk behandling af gravide altid foregå på hospitalsafdeling og i samarbejde med obstetrikere.

## REFERENCER

1. Olesen AB, Bang K, Juul S, Thestrup-Pedersen K. *Acta dermato-venereologica*. 2005;85(3):244-7. PubMed PMID: 16040411.
2. Bieber T. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1483-94. PubMed PMID: 18385500. Epub 2008/04/04. eng.
3. Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2010 Mar;21(2 Pt 1):307-14. PubMed PMID: 19788539.
4. Schnuch A, Carlsen B. Genetics and individual predispositions of individuals with atopic dermatitis. In: Johansen J, editor. *Contact dermatitis*. 5th ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2011. p. 13-43.
5. Thyssen JP, Carlsen BC, Menne T, Linneberg A, Nielsen NH, Meldgaard M, Szecsi PB, Stender S, Johansen JD. *The British journal of dermatology*. 2010 Jul;163(1):115-20. PubMed PMID: 20426775.
6. Ong PY, Leung DY. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2010 Aug;30(3):309-21. PubMed PMID: 20670815. Pubmed Central PMCID: 2913147.
7. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, Flohr C. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016 Apr;137(4):1071-8. PubMed PMID: 26897122. Epub 2016/02/22.
8. Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. *Allergy*. 2009 Jul;64(7):1023-9. PubMed PMID: 19220211.
9. Heratizadeh A, Wichmann K, Werfel T. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011 Aug;11(4):284-91. PubMed PMID: 21614611. Epub 2011/05/27.
10. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, Bindslev-Jensen C, Boguniewicz M, Eigenmann P, Hamid Q, Kapp A, Leung DY, Lipozencic J, Luger TA, Muraro A, Novak N, Platts-Mills TA, Rosenwasser L, Scheynius A, Simons FE, Spergel J, Turjanmaa K, Wahn U, Weidinger S, Werfel T, Zuberbier T, European Academy of A, Clinical Immunology/American Academy of Allergy A, Immunology PCG. *Allergy*. 2006 Aug;61(8):969-87. PubMed PMID: 16867052.
11. Hamann CR, Hamann D, Egeberg A, Johansen JD, Silverberg J, Thyssen JP. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017 Jul;77(1):70-8. PubMed PMID: 28392290. Epub 2017/04/11.
12. Simonsen AB, Johansen JD, Deleuran M, Mortz CG, Sommerlund M. *The British journal of dermatology*. 2017 Aug;177(2):395-405. PubMed PMID: 28470762. Epub 2017/05/05.
13. Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, Granstein RD. *The Journal of investigative dermatology*. 2001 Aug;117(2):309-17. PubMed PMID: 11511309. Epub 2001/08/21.
14. Garg A, Chren MM, Sands LP, Matsui MS, Marenus KD, Feingold KR, Elias PM. *Archives of dermatology*. 2001 Jan;137(1):53-9. PubMed PMID: 11176661. Epub 2001/02/15.
15. Buddenkotte J, Steinhoff M. *Allergy*. 2010 Jul;65(7):805-21. PubMed PMID: 20384615.
16. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, Eichenfield LF, Spergel JM, Dakovic R, Paller AS. *Pediatr Dermatol*. 2016 Jul;33(4):388-98. PubMed PMID: 27273433. Pubmed Central PMCID: PMC5649252. Epub 2016/06/09.
17. Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. *Curr Dermatol Rep*. 2017;6(1):35-41. PubMed PMID: 28890845. Pubmed Central PMCID: PMC5556128. Epub 2017/09/12.

18. Brunner PM, Suarez-Farinas M, He H, Malik K, Wen HC, Gonzalez J, Chan TC, Estrada Y, Zheng X, Khattri S, Dattola N, Krueger JG, Guttman-Yassky E. *Sci Rep*. 2017 Aug 18;7(1):8707. PubMed PMID: 28821884. Pubmed Central PMCID: PMC5562859. Epub 2017/08/20.
19. Riis JL, Vestergaard C, Deleuran MS, Olsen M. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016 Aug;138(2):608-10. PubMed PMID: 27025346. Epub 2016/03/31.
20. Thyssen JP, Hamann CR, Linneberg A, Dantoft TM, Skov L, Gislason GH, Wu JJ, Egeberg A. *Allergy*. 2018 Jan;73(1):214-20. PubMed PMID: 28632893. Epub 2017/06/21.
21. Andersen YM, Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR, Skov L, Thyssen JP. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016 Jul;138(1):310-2 e3. PubMed PMID: 26971689. Epub 2016/03/15.
22. Williams HC. *N Engl J Med*. 2005 Jun 2;352(22):2314-24. PubMed PMID: 15930422.
23. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, Shigematsu Y, Yoshida K, Niizeki H, Motomura K, Sago H, Takimoto T, Inoue E, Kamemura N, Kido H, Hisatsune J, Sugai M, Murota H, Katayama I, Sasaki T, Amagai M, Morita H, Matsuda A, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014 Oct;134(4):824-30 e6. PubMed PMID: 25282564. Epub 2014/10/06.
24. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, Brown SJ, Chen Z, Chen Y, Williams HC. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014 Oct;134(4):818-23. PubMed PMID: 25282563. Pubmed Central PMCID: PMC4180007. Epub 2014/10/06.
25. Simpson EL. *Current medical research and opinion*. 2010 Mar;26(3):633-40. PubMed PMID: 20070141.
26. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, Schachner LA, Sidbury R, Whitmore SE, Sieck CK, Van Voorhees AS. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004 Mar;50(3):391-404. PubMed PMID: 14988682.
27. Atherton DJ. *Bmj*. 2003 Oct 25;327(7421):942-3. PubMed PMID: 14576221. Pubmed Central PMCID: 259155.
28. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, Giannetti A, Bieber T, Vyas J, Deleuran M, European Tacrolimus Ointment Study G. *Allergy*. 2008 Jun;63(6):742-50. PubMed PMID: 18445188.
29. Williams HC. *Bmj*. 2007 Jun 16;334(7606):1272. PubMed PMID: 17569936. Pubmed Central PMCID: 1892503.
30. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, Gelmetti C, Svensson A, Deleuran M, Calza AM, Giusti F, Lubbe J, Seidenari S, Ring J, European Task Force on Atopic Dermatitis EETF. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010 Mar;24(3):317-28. PubMed PMID: 19732254.
31. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Junger M, Brautigam M, group C-D-s. *Dermatology*. 2002;205(3):271-7. PubMed PMID: 12399676.
32. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, Christophers E, Kapp A, Lahfa M, Rubins A, Jablonska S, Rustin M. *Archives of dermatology*. 2000 Aug;136(8):999-1006. PubMed PMID: 10926735.
33. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, van der Valk P, Buckova H, Sebastian M, Schuttelaar ML, Ruzicka T, European Tacrolimus Ointment Study G. *The British journal of dermatology*. 2008 Dec;159(6):1348-56. PubMed PMID: 18782319.
34. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernandez C, Paul CF. *The Journal of investigative dermatology*. 2007 Apr;127(4):808-16. PubMed PMID: 17096020.
35. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. *Dermatology*. 2007;214(4):289-95. PubMed PMID: 17460399.



36. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, Lavrijsen A, Arents BWM. The Cochrane database of systematic reviews. 2017 Feb 6;2:CD012119. PubMed PMID: 28166390. Epub 2017/02/07.
37. Peserico A, Stadtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. The British journal of dermatology. 2008 Apr;158(4):801-7. PubMed PMID: 18284403. Epub 2008/02/21.
38. Eichenfield LF, Thaci D, de Prost Y, Puig L, Paul C. Dermatology. 2007;215 Suppl 1:3-17. PubMed PMID: 18174689. Epub 2008/02/07.
39. Luger T, Van Leent EJ, Graeber M, Hedgecock S, Thurston M, Kandra A, Berth-Jones J, Bjerke J, Christophers E, Knop J, Knulst AC, Morren M, Morris A, Reitamo S, Roed-Petersen J, Schoepf E, Thestrup-Pedersen K, Van Der Valk PG, Bos JD. The British journal of dermatology. 2001 Apr;144(4):788-94. PubMed PMID: 11298538. Epub 2001/04/12.
40. Legat FJ, Hofer A, Brabek E, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Archives of dermatology. 2003 Feb;139(2):223-4. PubMed PMID: 12588233. Epub 2003/02/18.
41. De Benedetto A, Agnihotri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. The Journal of investigative dermatology. 2009 Jan;129(1):14-30. PubMed PMID: 19078985. Epub 2008/12/17.
42. Bunikowski R, Mielke ME, Skarabis H, Worm M, Anagnostopoulos I, Kolde G, Wahn U, Renz H. The Journal of allergy and clinical immunology. 2000 Apr;105(4):814-9. PubMed PMID: 10756234. Epub 2000/04/11.
43. Breuer K, S HA, Kapp A, Werfel T. The British journal of dermatology. 2002 Jul;147(1):55-61. PubMed PMID: 12100185. Epub 2002/07/09.
44. Wong SM, Ng TG, Baba R. J Dermatol. 2013 Nov;40(11):874-80. PubMed PMID: 24111816. Epub 2013/10/12.
45. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. The British journal of dermatology. 2010 Jul;163(1):12-26. PubMed PMID: 20222931. Epub 2010/03/13.
46. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Silverberg JI. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 2017 Nov;119(5):435-40. PubMed PMID: 29150071. Pubmed Central PMCID: PMC5726436. Epub 2017/11/19.
47. Ewing CI, Ashcroft C, Gibbs AC, Jones GA, Connor PJ, David TJ. The British journal of dermatology. 1998 Jun;138(6):1022-9. PubMed PMID: 9747366. Epub 1998/09/25.
48. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schafer T, Ring J, Abeck D. Dermatology. 2003;207(1):15-21. PubMed PMID: 12835542. Epub 2003/07/02.
49. Thomas KS, Bradshaw LE, Sach TH, Cowdell F, Batchelor JM, Lawton S, Harrison EF, Haines RH, Ahmed A, Dean T, Burrows NP, Pollock I, Buckley HK, Williams HC, Llewellyn J, Crang C, Grundy JD, Guinness J, Gribbin A, Wake EV, Mitchell EJ, Brown SJ, Montgomery AA. Health Technol Assess. 2017 Apr;21(16):1-260. PubMed PMID: 28409557. Pubmed Central PMCID: PMC5410632. Epub 2017/04/15.
50. Lubbe J. Am J Clin Dermatol. 2003;4(9):641-54. PubMed PMID: 12926982. Epub 2003/08/21.
51. Niebuhr M, Mai U, Kapp A, Werfel T. Experimental dermatology. 2008 Nov;17(11):953-7. PubMed PMID: 18557929. Epub 2008/06/19.
52. Shah M, Mohanraj M. The British journal of dermatology. 2003 May;148(5):1018-20. PubMed PMID: 12786835. Epub 2003/06/06.
53. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. Journal of the American Academy of Dermatology. 2009 Jan;60(1):125-36. PubMed PMID: 18834647. Epub 2008/10/07.
54. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Allergy. 2001 Jun;56(6):512-7. PubMed PMID: 11421895. Epub 2001/06/26.



55. Mayser P, Kupfer J, Nemetz D, Schafer U, Nilles M, Hort W, Gieler U. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006;19(3):153-8. PubMed PMID: 16612143. Epub 2006/04/14.
56. Ring J, Barker J, Behrendt H, Braathen L, Darsow U, Dubertret L, Giannetti A, Hawk J, Honigsmann H, Kemeny L, Luger T, Meurer M, Murphy G, Peserico A, Ranki A, Reunala T, Saurat J, Sterry W, van de Kerkhof P. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2005 Nov;19(6):663-71. PubMed PMID: 16268869.
57. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. *Clinics in dermatology*. 2016 Sep-Oct;34(5):607-13. PubMed PMID: 27638440. Epub 2016/09/18.
58. Granlund H, Erkkö P, Sinisalo M, Reitamo S. *The British journal of dermatology*. 1995 Jan;132(1):106-12. PubMed PMID: 7756119. Epub 1995/01/01.
59. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014 Feb;133(2):429-38. PubMed PMID: 24269258. Epub 2013/11/26.
60. Salek MS, Finlay AY, Luscombe DK, Allen BR, Berth-Jones J, Camp RD, Graham-Brown RA, Khan GK, Marks R, Motley RJ, et al. *The British journal of dermatology*. 1993 Oct;129(4):422-30. PubMed PMID: 8217757. Epub 1993/10/01.
61. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2007 May;21(5):606-19. PubMed PMID: 17447974.
62. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Motley RJ, Marks R, Finlay AY, Salek MS, Graham-Brown RA, Allen BR, Camp RD. *Lancet*. 1991 Jul 20;338(8760):137-40. PubMed PMID: 1677063. Epub 1991/07/20.
63. Goujon C, Berard F, Dahel K, Guillot I, Hennino A, Nosbaum A, Saad N, Nicolas JF. *European journal of dermatology : EJD*. 2006 Mar-Apr;16(2):155-8. PubMed PMID: 16581567.
64. Schram ME, Spuls PI, Leeftang MM, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):99-106. PubMed PMID: 21951293.
65. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. *The British journal of dermatology*. 2007 Feb;156(2):346-51. PubMed PMID: 17223876. Epub 2007/01/17.
66. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, Hotchkiss K, Graham-Brown RA. *The British journal of dermatology*. 2002 Aug;147(2):324-30. PubMed PMID: 12174106.
67. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. *Lancet*. 2006 Mar 11;367(9513):839-46. PubMed PMID: 16530578. Epub 2006/03/15.
68. Schram ME, Roekevisch E, Leeftang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Aug;128(2):353-9. PubMed PMID: 21514637. Epub 2011/04/26.
69. Weaver JL. *Toxicol Pathol*. 2012;40(2):267-71. PubMed PMID: 22105649. Epub 2011/11/23.
70. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH, Kaufmann R, Zollner TM. *Archives of dermatology*. 2001 Jul;137(7):870-3. PubMed PMID: 11453805. Epub 2001/07/17.
71. Neuber K, Schwartz I, Itschert G, Dieck AT. *The British journal of dermatology*. 2000 Aug;143(2):385-91. PubMed PMID: 10951150.
72. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Bruijnzeel-Koomen CA. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011 Jun;64(6):1074-84. PubMed PMID: 21458107. Epub 2011/04/05.
73. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos

GD, Ardeleanu M, Solo, Investigators S. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2335-48. PubMed PMID: 27690741. Epub 2016/10/04.

74. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, Prens E, Asbell P, Akpek E, Corren J, Bachert C, Hirano I, Weyne J, Korotzer A, Chen Z, Hultsch T, Zhu X, Davis JD, Mannent L, Hamilton JD, Teper A, Staudinger H, Rizova E, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B, Ardeleanu M, Wollenberg A. The British journal of dermatology. 2019 Mar 9. PubMed PMID: 30851191. Epub 2019/03/10.

75. Babalola O, Strober BE. Dermatol Ther. 2013 Jul-Aug;26(4):293-301. PubMed PMID: 23914886. Epub 2013/08/07.

76. Brown SM, Aljefri KA, Waas R, Hampton PJ. J Dermatolog Treat. 2017 Jan 16:1-53. PubMed PMID: 28092212. Epub 2017/01/17.