

SÚČASNÝ POHĽAD NA ETIOPATOGENÉZU A LIEČBU ATOPICKEJ DERMATITÍDY

MUDr. Dušan Buchvald, PhD.

Detská dermatovenerologická klinika DFNSP a LF UK, Detská fakultná nemocnica, Bratislava

Porozumenie genetickým, metabolickým a imunitným mechanizmom uplatňujúcim sa v etiopatogenéze atopickej dermatitídy je rozhodujúce pre efektívnu stratégiu liečby tejto choroby. Výsledky početných štúdií ukazujú, že atopická dermatitída je choroba s multifaktorovou etiopatogenézou kombinácie zápalových a imunitných procesov. Liečba preto musí byť komplexná, musí zahŕňať zhodnotenie možných provokačných faktorov a poučenie pacienta a jeho rodiny o zodpovedajúcej životospráve, jej nevyhnutnou súčasťou je aj starostlivosť o suchú kožu. Do nedávnej minulosti boli základom externej protizápalovej liečby topické kortikosteroidy, v súčasnosti sa spektrum účinných liečebných prostriedkov rozširuje o topické imunomodulátory, určené na dlhodobú liečbu tejto chronickej choroby.

Kľúčové slová: atopická dermatitída, etiopatogenéza, liečba.

CURRENT VIEW ON THE PATHOGENESIS AND MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS

A precise understanding of the genetic, metabolic and immunologic mechanisms is crucial for development of effective treatment strategies for atopic dermatitis. Various studies indicate that it has a multifactorial cause, with activation of complex immunologic and inflammatory pathways. Treatment of atopic dermatitis requires a comprehensive approach that includes evaluation of potential triggers and education of the patient and family regarding proper avoidance measures. Hydration of the skin and maintenance of an intact skin barrier remain integral to proper management. Although topical corticosteroids have been a mainstay of anti-inflammatory therapy, the newer topical calcineurin inhibitors offer advantages for treatment of this chronic, relapsing disease.

Key words: atopic dermatitis, etiopathogenesis, therapy.

Etiopatogenéza atopickej dermatitídy

Atopická dermatitída (AD) je chronické alebo chronicky recidivujúce zápalové ochorenie kože, vyznačujúce sa výrazným svrbením a variabilnou klinickou obrazu a celkového priebehu. V súčasnosti možno považovať za všeobecne akceptovaný názor, že AD je choroba s multifaktorovou etiopatogenézou kombinácie genetickej predispozície, porušenej epidermálnej bariérovej funkcie, metabolickej poruchy a imunitnej dysregulácie s klinickými prejavmi ovplyvňovanými pôsobením faktorov vonkajšieho prostredia.

Genetika

Výsledky veľkého počtu štúdií svedčia pre genetický podklad atopickej dermatitídy, presný model dedičnosti však nie je známy, predpokladá sa jej polygénový charakter. Podobne aj gény zodpovedné za vrodenú predispozíciu k vývoju ochorenia nie sú jednoznačne identifikované. Kandidátskymi sú predovšetkým tie, pre ktoré už boli dokázané asociácie s respiračnými atopickými chorobami. Tak sa podarilo napr. dokázať silnú asociáciu medzi alelou kódujúcou variant beta-refazca vysokoafinitného IgE receptora a atopickou dermatitídou. Zámena aminokyseliny v receptorovom refazci kódovanom touto alelou môže mať za následok ovplyvnenie signálnej funkcie receptora a predstavovať tak predispozičný faktor vývoja choroby. Skenovanie genómu odhalilo viacero ďalších lokusov asociovaných s AD.

Zaujímavé je, že viaceré z nich sú totožné s lokusmi predispozície k psoriáze. Zdá sa teda, že geneticky podmienená predispozícia k obom chorobám je lokalizovaná v génoch, ktoré kódujú faktory ovplyvňujúce imunitné procesy v koži vo všeobecnosti (6).

Epidermálna bariérová funkcia

Jedným z charakteristických znakov atopickej dermatitídy je suchosť kože. Podmienená je zníženým obsahom lipidov, predovšetkým ceramidov a viacenasýtených mastných kyselín, v rohovej vrstve epidermy. Jej príčinou je pravdepodobne jednak porucha metabolizmu sfingomyelínu v atopickej koži a jednak porucha mechanizmu tvorby lipidových lamiel stratum corneum. Ceramidy sú v koži tvorené najmä zo sfingomyelínu. U atopikov je však aktivita enzýmu sfingomyelinázy, ktorý túto reakciu katalyzuje, znížená (11). Navyše, epidermálna sfingomyelindeacyláza abnormálnym spôsobom degraduje sfingomyelín v atopickej koži – namiesto ceramidov je produktom tejto degradácie sfingozylfosforylchólin, látka, ktorá má výraznú prozápalovú aktivitu (9). Porušený intracelulárny mechanizmus tvorby základných stavebných jednotiek lipidových lamiel stratum corneum v keratinocytoch má za následok odbúravanie týchto štruktúr v bunkách a ich absenciu v extracelulárnej lipidovej bariére rohovej vrstvy (7). Oslabená bariérová funkcia epidermy znamená potom jednak poruchu vodného hospodárstva s následnou suchosťou a jednak uľahčenie prieniku iritantov a alergénov.

Metabolické poruchy

Koža väčšiny pacientov s atopickou dermatitídou sa vyznačuje viacerými farmakofyziologickými zvláštnosťami, ktoré je možné vysvetliť poruchou rovnováhy intracelulárnych cyklických nukleotidov. Základom tejto poruchy môže byť zvýšená aktivita cAMP-fosfodiesterázy, enzýmu štiepiaceho cAMP. Navyše, zníženie hladiny cAMP môže mať za následok aj imunologické abnormality charakteristické pre atopickú dermatitídu – stimuluje uvoľňovanie histamínu a prostredníctvom IL-4 aj zvýšenie syntézy IgE (8). Pri atopickej dermatitíde bola zvýšená aktivita adenylátfosfodiesterázy (aPDE) pozorovaná v monocytoch periférnej krvi a prítomná bola už v pučnickej krvi novorodencov atopických rodičov. Tento fakt svedčí pre možnú primárnu, geneticky podmienenú úlohu zvýšenej aktivity aPDE pri vývoji atopického ochorenia. Prvé sľubné výsledky klinických štúdií využitia selektívnych aPDE-špecifických inhibítorov fosfodiesterázy pri liečbe atopickej dermatitídy tiež naznačujú, že zvýšená aktivita tohto enzýmu sa významnou mierou zúčastňuje etiopatogenézy ochorenia.

Imunitná dysregulácia

Pre atopickú dermatitídu je charakteristická základná porucha v imunitnom systéme – porucha dynamickej rovnováhy subpopulácií pomocných T lymfocytov. V akútnych ložiskách dermatitídy vysoko prevažuje zastúpenie pomocných T lymfocytov typu 2 produkujúcich interleukíny (IL)-4, IL-5 a IL-13. V chronických

ložiskách zápalu sú súčasne aktivované pomocné lymfocyty typu 1 (sekretujúce interferón (IFN)-gama) aj typu 2 (1).

V komplexnej cytokínovej sieti pri atopickkej dermatitíde teda kľúčovú úlohu zohrávajú interleukíny IL-4, IL-5 a IL-13, a interferón IFN-gama. IL-4 a predovšetkým IL-13 pôsobia ako faktory indukujúce v B lymfocytoch prepnutie triedy syntetizovaného imunoglobulínu na IgE izotyp. Cieľovým bunkami IL-5 sú predovšetkým eozinofilné leukocyty. Väzba cytokínu na bunku vedie k jej aktivácii a inhibícii apoptózy, čo znamená zvýšenie prozápalovej pohotovosti a predĺženie prežívania (15). O úlohe eozinofilov pri poškodzovaní tkaniva v chronických ložiskách atopickkej dermatitídy sú k dispozícii početné dôkazy. Hlavnú úlohu pri ňom zohráva depozícia cytotoxicky pôsobiaceho hlavného bazického proteínu a produkcia reaktívnych metabolitov kyseliny. IFN-gama produkovaný v ložiskách atopickkej dermatitídy aktivuje keratinocyty k sekrécii rôznych prozápalových cytokínov a chemokínov a expresii receptorov bunkovej smrti. Výsledkom je ďalšia akumulácia zápalových buniek v koži a apoptóza keratinocytov, vedúca k spongióze – typickej súčasť histologického obrazu ekzému (18).

Z hľadiska imunopatogenetických mechanizmov teda možno atopickú dermatitídu definovať ako kombináciu včasného (IgE sprostredkovaného) a oneskoreného (T lymfocyty sprostredkovaného) hypersenzitívneho imunopatogenetického mechanizmu.

Liečba atopickkej dermatitídy

Komplexné a doteraz len čiastočne objasnené etiopatogenetické procesy atopickkej dermatitídy majú svoj odraz aj v terapeutických postupoch. Liečba AD musí byť komplexná, ale jej základom je vždy starostlivosť o kožu. Zameraná musí byť proti rôznym patogenetickým faktorom a klinickým prejavom choroby a predstavuje kombináciu starostlivosti o suchú kožu, lokálnej a celkovej medikamentózneho terapie a dodržiavania zásad atopickkej životosprávy, jej súčasťou sú aj fyzikálne liečebné metódy, klimatická liečba a psychoterapia. Voľba liečebného postupu pritom musí zohľadniť aktuálny klinický obraz u konkrétneho pacienta.

Starostlivosť o suchú kožu

Je každodennou súčasťou liečby atopickkej dermatitídy. Jej základom je zabezpečenie hydratácie kože používaním emolencií vo forme premasťujúcich krémov alebo masť s obsahom látok zvyšujúcich schopnosť kože viazať vodu. Ako hygroscopické látky sa v emolenciách najčastejšie využívajú urea alebo kyselina mliečna. Pomáhajú zadržiavať vodu v koži, a preto je vhodné aplikovať ich

bezprostredne po kúpeli resp. sprche, a to aj po použití olejových kúpeľov.

Vzhľadom na porušený metabolizmus ceramidov v atopickkej koži sa ako adjuvantná liečba niekedy odporúča zvýšený prívod nenasýtených mastných kyselín. Perorálne prípravky s vysokým obsahom kyseliny γ -linolénovej mali v niektorých dvojito slepých a placebom kontrolovaných štúdiách za následok zmiernenie zápalu, svrbenia a xerózy pri AD, iné štúdie však tento efekt nepotvrdili. V suplementácii sa odporúča pokračovať len u tých pacientov, u ktorých sa v priebehu pol roka skúšobného podávania preukázal priaznivý klinický efekt.

Atopická životospráva

Uplatňovanie určitých pravidiel životosprávy tvorí neoddeliteľnú súčasť a predpoklad úspešnosti liečby každého pacienta s atopickou dermatitídou, bez ohľadu na aktuálny stav jeho ťažkostí. Hlavnými zásadami atopickkej životosprávy sú diietické opatrenia s vylúčením známych alergénov, podľa možnosti vylúčenie alebo obmedzenie pobytu v prašnom prostredí a v prostredí s výskytom identifikovaných individuálnych aeroalergénov, odstránenie všetkých dráždivých materiálov z domáceho a podľa možnosti aj pracovného prostredia pacienta, správne hygienické návyky očisty kože.

Pacientovi sa odporúča vylúčiť zo stravy tie zložky, na ktoré bola diagnostickými testmi potvrdená klinicky relevantná precitlivenosť, ako aj potraviny, ktorých vplyv na zhoršovanie ekzému sám vypožadoval. Nemá zmysel atopika trápiť neodôvodnene prísnymi diétami, eliminácia určitej potraviny často znamená závažný zásah do výživy, najmä u dieťaťa.

Medzi aeroalergény najčastejšie sa uplatňujúce ako provokujúce faktory zhoršovania atopickkej dermatitídy patria roztoče, epitélie zvierat, peľ a vzdušné plesne. Ako najúčinnnejšie opatrenia na redukovanie výskytu roztočov v domácom prostredí sa ukazujú zníženie vlhkosti (na 40–50 %) a teploty ovzdušia (optimum v spálni 18 °C), bariérové zábrany (semipermeabilné obliečky na matrace, paplóny a vankúše), výplň paplónov a vankúšov zo syntetických materiálov (duté vlákna), vylúčenie materiálov s dlhým vlasom, samozrejmosťou by malo byť pravidelné vetranie a upratovanie. V domácnostiach atopických pacientov by sa nemali chovať domáce zvieratá (okrem alergénov zvieracích epitélií predstavujú aj zdroj roztočových alergénov). Na zníženie výskytu vzdušných plesní v domácom prostredí je vhodné zníženie vlhkosti ovzdušia a obmedzenie pestovania kvetov. Medzi zásady životosprávy atopických pacientov s precitlivenosťou na alergény peľov patrí v čase peľovej sezóny každodenné sprchovanie vrátane vlasov, ob-

medzenie pobytu vonku, ideálnou je možnosť opustiť daný región v čase najvyššieho výskytu kauzálného alergénu (vysokohorské, prírodné pobytové pod.).

Zvýšená vnímavosť kože pacientov s atopickou dermatitídou na chemické (detergenty, mydlá, aviváže, farby a pod.) a fyzikálne vplyvy (mechanické – napr. dráždenie textíliami s dlhým vlasom, teplotné – prehriatie organizmu v teplom a vlhkom prostredí, pri nevhodnom oblečení alebo fyzickej námahe) vyžaduje vyhýbanie sa kontaktu s čistiacimi a pracími prostriedkami, obmedzenie používania a starostlivý výber kozmetických prípravkov, voľbu vhodného oblečenia (vzdušné, bavlnené), aktivít počas voľného času. Mimoriadne dôležitou je voľba vhodného povolania a pracovného prostredia.

Koža vyžaduje pravidelné umývanie. V štádiu akútnych zápalových prejavov (s výnimkou mokvajúceho ekzému) je najvhodnejším spôsobom umývania krátkotrvajúci kúpeľ vo vlažnej vode, umožňujúci použitie antiseptického prostriedku (napr. roztoku manganistanu draselného) na prevenciu infekcie škabancov. Pri mokvaní odporúčame krátkotrvajúcu sprchu bez použitia mydla. Po ústupe akútnych zápalových prejavov je u väčších detí a dospelých možné kúpeľ nahradiť sprchovaním, v tomto štádiu choroby sa odporúča či už pri kúpaní alebo sprchovaní využitie liečebného účinku olejových kúpeľov, ktoré majú aj výraznú ošetrovaciu schopnosť, pri ich využití nie je potrebné a vhodné súčasne použitie mydla.

Topická liečba

Úplne zabrániť exacerbáciám atopickkej dermatitídy nie je často možné ani pri najprísnejšom dodržiavaní zásad životosprávy a starostlivosti o suchú kožu.

Topické kortikosteroidy

Do nedávnej minulosti boli jediným účinným liekom v externej terapii akútnych prejavov atopickkej dermatitídy topické kortikosteroidy. Indikované sú preparáty z I. a II., výnimočne aj z III. triedy prípravkov rozdelených podľa potencie (sily) účinnej látky (hydrokortizónbutyrát, prednizolón, metylprednizolónaceponát, mometazónfuroát a iné) (17). Moderné externé majú dostatočne silný účinok na potlačenie zápalových prejavov dermatitídy, antipruriginózný efekt a súčasne redukované nežiaduce účinky. Pre ich optimálne využitie je však mimoriadne dôležitá správna voľba účinnej látky, liekovej formy (vehikula) a stratégie ošetrovania, preto by mal o nej rozhodovať dermatológ. Periorálna dermatitída, atrofické zmeny na koži, prekrytie klinického obrazu inej dermatózy alebo uľahčenie vývoja vírusových a bakteriálnych komplikácií nie sú ani

dnes zriedkavými nežiaducimi účinkami liečby lokálnymi kortikosteroidmi pri ich nesprávnom používaní.

Nesteroidné protizápalové externá

V terapii chronických lichenifikovaných ekzémových zmien a pri navodení remisie po zvládnutí akútnych prejavov exacerbácie atopickej dermatitídy majú svoje miesto nesteroidné protizápalové externá. Používajú sa predovšetkým prípravky s obsahom kameňouhoľného dechtu alebo ihtamolu. Tieto účinné látky majú antiflogistické, antiproliferačné a antipruriginózne účinky. Je však potrebné upozorniť na fotosenzibilizačný účinok dechtu a jeho potenciálnu nefrotoxickosť po ošetrovaní väčších plôch kože prípravkami s vyšším obsahom tejto látky. Karcinogénny účinok lokálne aplikovaného dechtu nebol u človeka pozorovaný, jeho dlhodobej pravdepodobnej aplikácie sa však treba vyvarovať. Ichtamol nemá fotosenzibilizačný, nefrotoxický ani karcinogénny účinok, možno ho využiť aj na ošetrovanie veľkých plôch bez časového obmedzenia. Urýchlenie rezorpcie zápalového infiltrátu a výraznejší antiproliferačný efekt dosiahneme použitím kombinovaných preparátov dechtu a lokálneho kortikosteroidu.

Topické imunomodulátory

V ostatnom čase sa veľké nádeje vkladajú do novej skupiny prípravkov na lokálnu protizápalovú liečbu – topických imunomodulátorov (TIM) (pimekrolimus, takrolimus). Tieto látky prostredníctvom blokády kalcineurínu zasahujú vysoko selektívne do imunopatogenetických procesov uplatňujúcich sa pri atopickej dermatitíde – znemožňujú syntézu prozápalových cytokínov v lymfocytoch typu 1 aj typu 2 a bránia tak vývoj zápalu v akútnych aj chronických ekzémových ložiskách. Neovplyvňujú však významnejšie počet ani funkcie Langerhansových buniek, fibroblastov, keratinocytov a ďalších buniek kože (10). Táto vysoká bunková selektívnosť účinku a súčasne minimálna transkutánná penetrácia minimalizujú riziko vzniku lokálnych aj systémových nežiaducich účinkov lieku. Klinické štúdie ukazujú vysokú účinnosť TIM v terapii atopickej dermatitídy u dospelých aj detí. Prípravky sú dobre tolerované a nebol zaznamenaný žiadny atrofogénny efekt (14, 16).

So zavedením topických imunomodulátorov do klinickej praxe sa začína presadzovať aj nová stratégia v terapii atopickej dermatitídy. Základom v komplexnom liečebnom postupe aj naďalej zostáva kombinácia prísneho dodržiavania zásad atopickej životosprávy a kontinuálneho zabezpečenia hydratácie kože emolienkami, podľa potreby doplnená

o systémové antihistaminiká. Na zvládnutie výraznej akútnej exacerbácie dermatitídy je najúčinnnejšia krátkodobá aplikácia topických kortikosteroidov. Novým postupom v liečbe atopickej dermatitídy je možnosť ordinácie inhibítorov kalcineurínu na dlhodobú udržiavacu resp. profylaktickú liečbu, a to aj u detí a na oblasti citlivej kože (napr. tvár, krk). V prípade pretrvávajúcich alebo často recidivujúcich prejavov choroby je vhodné topický imunomodulátor zaradiť do lokálnej terapie už pri prvých príznakoch zápalu a pokračovať v tejto liečbe až do úplného odoznenia klinických prejavov dermatitídy. Takýto postup je možný vďaka bezpečnostnému profilu TIM a významne redukuje incidenciu exacerbácií a inhibuje progresiu choroby. Na zvládnutie prípadných výraznejších exacerbácií zostávajú rezervované krátkodobé ordinované topické kortikosteroidy (3, 4).

Celková liečba

Antihistaminiká

Štandardným postupom celkovej medikamentózne liečby atopickej dermatitídy je využitie H1 antihistaminík na potlačenie výrazného svrbenia, ktoré interferuje s dennými aktivitami aj spánkom pacienta. Ordinujú sa predovšetkým moderné prípravky 2. generácie (loratadín, cetirizín, fexofenadín a iné), ktoré majú okrem selektívneho antihistaminového aj protizápalový efekt a súčasne redukované nežiaduce účinky vlastné prvogeneračným antihistaminikám (najmä interakcie s inými liekmi a sedatívny efekt) (12). Niekedy je však vhodný určitý stupeň sedácie pacienta, najmä u detí alebo počas hospitalizácie. Vtedy sa rozhodujeme pre terapiu prvogeneračným antihistaminikom alebo kombináciu prvo- a drugogeneračného prípravku. Na dlhodobú ambulantnú liečbu predpisujeme moderné farmaká, ktorých kontinuálne podávanie bez ohľadu na aktuálny klinický obraz má u detských pacientov aj profylaktický efekt – u atopikov precitlivených na peľ alebo roztoče významne znižuje pravdepodobnosť vývoja atopickej bronchiálnej astmy (19).

Literatúra

1. Akdis M, Trautmann A, Blaser K, Akdis CA. T cells and effector mechanisms in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 1–3.
2. Akhavan A, Rudikoff D. The treatment of atopic dermatitis with systemic immunosuppressive agents. *Clin Dermatol* 2003; 21: 225–240.
3. Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD, Giannetti A, Reitamo S, Ruzicka T, Stalder J-F, Thestrup-Pedersen K. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 151 (suppl 70): 3–27.
4. Boguniewicz M, Eichenfield LF, Hultsch T. Current management of atopic dermatitis and interruption of the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S140–S150.
5. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ (eds.). WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (suppl. 44): 1–42.
6. Bowcock AM, Cookson WOCM. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2004; 13: R43–R55.
7. Fartasch M, Bassukas ID, Diepgen TL. Disturbed extruding mechanism of lamellar bodies in dry non-eczematous skin of atopsics. *Br J Dermatol* 1992; 127: 221–7.

Systémové imunomodulátory

Nežiaduce účinky dlhodobého podávania celkovej imunosupresívnej liečby (systémové kortikosteroidy, cyklosporín, azatioprin) limitujú možnosti jej využitia na kontinuálnu terapiu chronickej choroby, akou je atopická dermatitída. Ordinuje sa len v prípadoch mimoriadne ťažkého, na štandardnú liečbu nereagujúceho priebehu exacerbácie zápalu. V stratégii liečby sa pritom kladie dôraz na pokiaľ možno rýchlu indukciu remisie, zabezpečenú dostatočne vysokou dávkou lieku, a čo najkratšie trvanie jeho podávania (17). Len u najťažších pacientov a pri neúspechu krátkodobej liečby je možné podávať cyklosporín aj dlhodobo (2).

Iné terapeutické postupy

Alergénová imunoterapia

Atopická dermatitída nepatrí podľa Svetovej zdravotníckej organizácie medzi štandardné indikácie alergénovej imunoterapie (vakcinácie) pre nedostatočne preukázanú účinnosť na nízkom počte kontrolovaných štúdií (5). Pri dokázanej oligovalentnej precitlivenosti však možno vakcináciu kauzálnym alergénom odporučiť. Ťažký priebeh atopickej dermatitídy je kontraindikáciou alergénovej imunoterapie.

Fototerapia

Medzi fyzikálne liečebné postupy pri atopickej dermatitíde patrí najmä fototerapia a fotochemoterapia. Voľba stratégie liečby závisí od priebehu choroby. V štádiu akútnej exacerbácie sa ako najúčinnnejšia ukazuje vysokodávková UVA-1 fototerapia alebo fotochemoterapia PUVA, v štádiu remisie choroby sa odporúča kombinovaná UVA/UVB alebo úzkopásmová UVB (311 nm) fototerapia (13).

Komplexnosť etiopatogenetických procesov atopickej dermatitídy vedie k nutnosti komplexného prístupu pri jej terapii. Výsledok liečby do značnej miery závisí od skúsenosti ošetrojúceho lekára, ale aj od dobrej spolupráce pacienta. Kritériom úspešnosti manažmentu AD je dĺžka trvania remisie choroby pri bazálnej terapii emolienkami.

8. Hanifin JM, Chan SC. Monocyte phosphodiesterase abnormalities and dysregulation of lymphocyte function in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 84S–88S.
9. Hara J, Higuchi K, Okamoto R, Kawashima M, Imokawa G. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 406–413.
10. Hoetzenecker W, Meingassner JG, Ecker R, Stingl G, Stuetz A, Elbe-Burger A. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 673–684.
11. Jensen JM, Folster-Holst R, Baranowsky A, Schunck M, Winoto-Morbach S, Neumann C, Schutze S, Proksch E. Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1423–1431.
12. 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.
13. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 552–558.
14. Kyllonen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1174–1181.
15. Martinez-Moczygemba M, Huston DP. Biology of common β receptor-signaling cytokines: IL-3, IL-5 and GM-CSF. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 653–665.
16. Meurer M, Fartasch M, Albrecht G, Vogte T, Worm M, Ruzicka T, Altmeyer PJ, Schneider D, Weidinger G, Braeutigam M. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis. *Dermatology* 2004; 208: 365–372.
17. Sidbury J, Hanifin JM. Old, new, and emerging therapies for atopic dermatitis. *Dermatologic Clinics* 2000; 18: 1–11.
18. Trautmann A, Altnauer F, Akdis M, Simon H-U, Disch R, Brocker E-B, Blaser K, Akdis CA. The differential fate of cadherins during T-cell-induced keratinocyte apoptosis leads to spongiosis in eczematous dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 927–934.
19. Warner JO (ETAC study group). A double-blinded randomised placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 929–937.