

Nuevas perspectivas terapéuticas en dermatitis atópica

Atopic dermatitis. New therapies for the future

JM Fernández Vozmediano¹, JC Armario Hita²

¹Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Puerto Real. ²Servicio de Dermatología, Hospital Punta de Europa. Universidad de Cádiz, Algeciras.

Correspondencia:

José Carlos Armario Hita
Servicio de Dermatología
Hospital Punta de Europa
Universidad de Cádiz (Algeciras)
e-mail: jcarmarioh@gmail.com

Resumen

En el momento actual, la meta del tratamiento de la dermatitis atópica es el control de los síntomas. Las nuevas alternativas terapéuticas para esta enfermedad están relacionadas con la aplicación de los nuevos fármacos biológicos que en la actualidad se están ensayando en otros procesos dermatológicos y el desarrollo de nuevas moléculas específicas para el tratamiento de la dermatitis atópica, el eczema de manos u otros tipos de eczema. En este artículo realizamos una revisión sobre las principales novedades en cada uno de los grupos terapéuticos de la dermatitis atópica, con especial interés sobre los datos de eficacia y seguridad. Trataremos de los nuevos hidratantes y emolientes (Atopiclair® y N-palmitoiletanolamina), tratamientos tópicos (corticoides, antibióticos, antifúngicos, antagonistas de los receptores opiáceos y derivados de la vitamina D), tratamientos físicos (láser de colorante pulsado y láser de excimeros), tratamientos sistémicos (probióticos, ácido docosahexanoico (DHA), montelukast, rosiglitazona y micofenolato de mofetilo) y tratamientos biológicos (omalizumab, rituximab, alefacept, infliximab, etanercept, efalizumab y ustekinumab).

(JM Fernández Vozmediano, JC Armario Hita. Nuevas perspectivas terapéuticas en dermatitis atópica. Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(1):30-36)

Palabras clave: Dermatitis atópica, eczema, tratamiento.

Summary

Control of symptoms is the point in current treatments for atopic dermatitis. New therapeutic alternatives include new biologic drugs currently being tested in other dermatological processes, as well as the development of new molecules specific for the treatment of atopic dermatitis, hand eczema and other eczemas. This article includes a review on most important news in every therapeutic group, particularly on effectiveness and safety data. We will go over new moisturizing and emollient products (Atopiclair® and N-palmitoylethanolamine), topic treatments (corticoids, antibiotics, antifungal drugs and antagonists for opiate receptors derived from vitamin D), physical treatments (dye laser and excimer laser), systemic treatments (probiotics, docosahexanoic acid (DHA), montelukast, rosiglitazone and mycophenolate mofetil and biologic treatments (omalizumab, rituximab, alefacept, infliximab, etanercept, efalizumab and ustekinumab).

Key words: Atopic dermatitis, eczema, treatment.

Las evidencias que apoyan la eficacia y seguridad de los tratamientos estándar de la dermatitis atópica están recogidas por el Grupo Cochrain[1]. En el momento actual debemos asumir que la meta del tratamiento es el control de los síntomas y en ningún caso la curación de la enfermedad. En cuanto a las nuevas alternativas terapéuticas se recoge que “los tratamientos futuros están relacionados con la aplicación de los nuevos agentes biológicos que en la actualidad

se están ensayando en otros procesos dermatológicos y el desarrollo de nuevas moléculas específicas para el tratamiento de la dermatitis atópica, el eczema de manos u otros tipos de eczema”[2].

En la actualidad existen más de 42 ensayos clínicos abiertos, recogidos en la www.clinicaltrial.gov. Estos estudios están encaminados a valorar la eficacia y seguridad del tratamiento de la dermatitis atópica con diversos agentes hidra-

Tabla 1. Moléculas y tratamientos físicos actualmente en estudio para la dermatitis atópica

1. Hidratantes y emolientes – Locobase Repair® – Zarzenda®/Dersura® – MAS063DP (Atopiclair®)	4. Tratamientos sistémicos – Probióticos – Corticosteroides – Ciclosporina – Montelukast – JNJ-26113100
2. Tratamientos tópicos – Corticoides – Pimecrolimus – Tacrolimus – PH-10 – B12 0,07%	5. Tratamientos biológicos – MVA-BN® [Modified vaccinia Ankara-Bavarian Nordic] (IMVAMUNE®) – ALK-depotSQ Mite – Omalizumab – Efalizumab
3. Tratamientos físicos – Fotoquimioterapia UVA – Fototerapia UVB	

tantes y emolientes, tratamientos tópicos, físicos, sistémicos y biológicos (Tabla 1). En este trabajo vamos a revisar las principales novedades en cada uno de estos grupos terapéuticos.

Hidratantes y emolientes

MAS063DP (Atopiclair®)

Se ha realizado un ensayo clínico randomizado a doble ciego frente a vehículo sobre 60 pacientes con dermatitis atópica que se aplicaron el producto 3 veces al día. Tras 29 días de tratamiento se observó una mejoría del EASI superior para los pacientes tratados con Atopiclair® frente a vehículo con diferencia estadísticamente significativa (80% vs 26,3%; $p < 0,001$) en pacientes con dermatitis atópica leve a moderada[3]. De forma posterior se ha realizado otro estudio multicéntrico randomizado frente a placebo sobre 142 pacientes con dermatitis atópica leve a moderada que se aplicaron el producto 3 veces al día. Este trabajo confirma que este producto emoliente es superior a placebo de forma estadísticamente significativa ($p > 0,0001$)[4].

N-palmitoiletanolamina

Se ha llevado a cabo un ensayo clínico multicéntrico no controlado observacional sobre 2.456 pacientes que se aplicaron una crema emoliente que contenía N-palmitoiletanolamina 1 vez al día. En este trabajo se comprobó una mejoría global del 58,6% de los síntomas y signos sobre el estado basal con la aplicación regular de esta emoliente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de un ensayo clínico sin control, ni placebo ni comparación con otros productos, por lo que hay que valorarlo con la consiguiente reserva[5].

Tratamientos tópicos

Corticoides

Cabe destacar un ensayo clínico multicéntrico randomizado a doble ciego frente a placebo cuyo fin era establecer la eficacia y seguridad de una *pomada de propionato de fluticasona 0,05%* en 90 niños con dermatitis atópica. El régimen de aplicación fue de 2 veces al día durante 4 semanas, seguido de 2 veces en semana de mantenimiento. A las 4 semanas se comprobó remisión total de la dermatitis atópica en el 87% de los casos. Las recurrencias durante el régimen de mantenimiento fueron 2.182 veces más frecuentes en el grupo de placebo. Es curioso que la mejor respuesta terapéutica se asociara con el sexo femenino. No se describieron efectos adversos relacionados con este tratamiento[6].

Antibióticos

Se ha realizado un ensayo clínico randomizado a doble ciego para comparar la eficacia y seguridad de la combinación de tetraciclina 3% + acetónido de triamcinolona 0,1% frente a monoterapia con acetónido de triamcinolona 0,1% en 44 pacientes con dermatitis atópica moderada a severa. El régimen de administración en los dos grupos fue de 2 veces al día durante 2 semanas y luego 1 vez al día durante 6 semanas más. Se comunicó que la adición de tetraciclina al acetónido de triamcinolona no mejoró la clínica ni la evolución de los pacientes con dermatitis atópica cuando se compara con la administración de acetónido de triamcinolona sólo[7].

Antifúngicos

Como anécdota, se han publicado los resultados de un ensayo clínico randomizado a doble ciego controlado *side-to-side* para valorar la utilidad de los antimicóticos tópicos como terapia adyuvante de la dermatitis atópica flexural, en el que se ha demostrado, como cabía esperar, que la adición de un antimicótico al tratamiento tópico de la dermatitis atópica no mejora la respuesta al tratamiento[8].

Antagonistas de los receptores opiáceos

Más interesante parece un ensayo clínico randomizado y controlado frente a placebo para valorar la eficacia y seguridad de *naltrexona tópica* para controlar el prurito de 40 pacientes con dermatitis atópica moderada a severa. La pauta de administración fue de naltrexona 1%, 2 veces al día durante 2 semanas. Tras este periodo se observó una mejoría del prurito del 70% frente al 29,4% del placebo. Aunque son necesarios ensayos clínicos multicéntricos y controlados

con mayor número de pacientes, estos resultados sugieren que la naltrexona tópica puede ser un fármaco útil en el control del prurito asociado a dermatitis atópica[9].

Vitamina D

Por último, se ha sugerido la hipótesis de que la forma activa de la vitamina D tiene la capacidad de regular la expresión del péptido catiónico antimicrobiano catelicidina, tanto en monocitos como en queratinocitos. Esta catelicidina tiene un papel crucial en la patogenia de diversos procesos cutáneos como psoriasis, rosácea y también dermatitis atópica[10].

Tratamientos físicos

Láser de colorante pulsado (Dye laser)

Se ha publicado un interesante estudio piloto comparativo *side-to-side* sobre 12 pacientes con dermatitis atópica crónica en los que se aplicó 3 sesiones con dye laser (595 nm) en semana 0, 2 y 6. Tras las 6 semanas se observó una disminución significativa del ESS (*Eczema Severity Score*) cuando se comparaba con el estado basal ($4,9 \pm 1,3$ vs $7,0 \pm 1,0$; $p = 0,003$) así como del VAS (*Visual Analogue Scale*) también comparado con el estado basal ($52\% \pm 10\%$ vs $78\% \pm 20\%$; $p = 0,003$)[11].

Láser de excímeros

En este sentido también contamos con los resultados de un estudio piloto sobre 18 pacientes con dermatitis atópica a los que se administró 6-12 sesiones de láser de excímeros a una dosis dependiente de la Dosis Mínima Eritema (DME). Con este esquema de tratamiento se observó una disminución progresiva del SCORAD durante el estudio que fue estadísticamente significativa cuando comparabas estado basal respecto a semana 4 de tratamiento[12]. Sin embargo debemos señalar que estos trabajos adolecen de grupo control y no son comparativos, por lo que serán necesarios trabajos randomizados y controlados con mayor número de pacientes antes de poder establecer con seguridad el nivel de eficacia de los tratamientos físicos en la dermatitis atópica, así como las pautas de aplicación óptimas.

Tratamientos sistémicos

Probióticos

Con respecto al controvertido tema de la utilidad de los probióticos en la dermatitis atópica, se han realizado varios tra-

bajos cuyos resultados resultan clarificadores. El primero es un ensayo clínico randomizado frente a placebo sobre 54 pacientes de edad infantil con dermatitis atópica. Los pacientes fueron randomizados para recibir placebo o un suplemento nutricional con 5×10^9 UFC de *Lactobacillus rhamnosus* al día durante 12 semanas. El suplemento nutricional con *Lactobacillus rhamnosus* CG en la primera infancia de pacientes con dermatitis atópica no produjo mejoría estadísticamente significativa frente al placebo, por lo que no es una medida útil ni recomendable como tratamiento de la dermatitis atópica[13]. Esta idea también está apoyada por los resultados de un metaanálisis realizado sobre los ensayos clínicos sobre probióticos en la prevención y tratamiento de la dermatitis atópica de la edad pediátrica. En este estudio queda establecido que los probióticos no sirven como tratamiento de la dermatitis atópica y que su valor como preventivo es controvertido[14].

Ácido docosahexanoico (DHA)

El DHA es un ácido graso esencial poli-insaturado de la serie omega-3. Se ha valorado su utilidad en el control de la dermatitis atópica mediante un ensayo clínico multicéntrico randomizado a doble ciego sobre 53 pacientes. Se formaron dos grupos, uno que recibió un suplemento nutricional de 5,4 g diarios de DHA durante 8 semanas y otro al que se realizó control isoenergético de ácidos grasos. Aunque este trabajo mostró una tendencia de mejoría del SCORAD en los pacientes a los que se administró suplemento nutricional con DHA, no se consiguió alcanzar significación estadística. Por tanto, es necesario un estudio más amplio, con mayor número de pacientes, para llegar a conclusiones definitivas y mientras tanto no podemos concluir que la administración de suplemento nutricional con DHA produzca ningún beneficio sobre la dermatitis atópica[15].

Montelukast

Montelukast es un antagonista de los receptores de los leucotrienos indicado en la actualidad en el tratamiento del asma bronquial. Se ha realizado un ensayo clínico randomizado a doble ciego frente a placebo para valorar la eficacia y seguridad de este fármaco en el tratamiento de la dermatitis atópica. Se incluyeron 60 pacientes adultos que se dividieron para recibir placebo o montelukast a razón de 10 mg/día. El análisis del índice SASSAD (*Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis*) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, aunque si se observa una mejoría más importante en el grupo tratado con montelukast frente al placebo. De nuevo, estas conclusiones no demuestran

ningún beneficio de este tratamiento, pero dado el bajo número de pacientes incluidos, serán necesarios estudios multicéntricos y randomizados para llegar a conclusiones definitivas[16].

Rosiglitazona

La rosiglitazona es un ligando del receptor activo del proliferador de peroxisomas que está indicado en la actualidad en el tratamiento de la diabetes mellitus. Se ha publicado la revisión retrospectiva de una serie de casos de dermatitis atópica del adulto en los que se observa una repuesta clínica significativa en todos los pacientes tratados, con disminución de la superficie corporal afectada, severidad y número de brotes de la enfermedad. Sin embargo, serán necesarios ensayos clínicos para llegar a conclusiones definitivas de su utilidad en el control de la dermatitis atópica[17].

Micofenolato de mofetilo

Por último cabe destacar un estudio piloto sobre 14 pacientes en edad pediátrica con dermatitis atópica severa a los que se administró micofenolato de mofetilo a dosis de 40-50 mg/kg/día. En esta serie de casos se constató respuesta completa o casi completa en el 58%, respuesta parcial en el 35% y falta de respuesta en el 9%. No se observaron efectos adversos asociados a la administración del fármaco. Estos datos sugieren que micofenolato de mofetilo es una opción terapéutica eficaz y segura en la dermatitis atópica severa infantil resistente a otros tratamientos, pero se necesitan ensayos clínicos randomizados y controlados para llegar a conclusiones definitivas[18].

Terapias biológicas

En los últimos años se han intentado aplicar diversas terapias biológicas al tratamiento de la dermatitis atópica severa y recalcitrante. Estas moléculas pretenden frenar la cascada inflamatoria relacionada con la atopia a través del bloqueo selectivo de diversas dianas moleculares.

Omalizumab

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE derivado del ADN recombinante. En la actualidad está indicado en el tratamiento de asma alérgica grave persistente con test cutáneo positivo o reactividad in vitro a aeroalergenos perennes. La dosis habitual es de 75-375 mg cada 2 semanas por vía subcutánea. Su mecanismo de acción se basa en la unión selectiva con las IgE circulantes,

reduciendo la cantidad libre de IgE e inhibiendo de esta manera la cascada inflamatoria secundaria a la unión de IgE con el mastocito.

Su utilidad en el tratamiento de la dermatitis atópica se puso de manifiesto con una primera publicación, en la que se trataba un paciente de 41 años con dermatitis atópica severa y niveles de IgE de 7.340 UI/mL, con omalizumab a dosis máxima de 375 mg cada 2 semanas durante 12 semanas. Con esta pauta de tratamiento se consiguió respuesta completa de las lesiones cutáneas sin que se observaran efectos adversos[19]. De forma posterior, se procedió a un estudio piloto sobre 11 pacientes con dermatitis atópica severa y cifras de IgE superiores a 1.000 UI/mL que recibieron 10 dosis intermedias de 150 mg de omalizumab por vía subcutánea a intervalo de 2 semanas. Se observó respuesta excelente en 2 pacientes y buena en 4 pacientes, mientras que 3 casos permanecieron estables y 2 empeoraron. Con estos resultados, los autores concluyen que omalizumab, incluso a dosis bajas, puede ser útil en la dermatitis atópica severa y aconsejan realizar ensayos clínicos más amplios para establecer la dosis óptima y grado de eficacia del tratamiento[20].

En cuanto a la posología más adecuada, se ha publicado un estudio piloto sobre 21 pacientes con dermatitis atópica y asma que recibieron entre 150-300 mg s.c. de omalizumab cada 2 semanas. Cuando se ajustó la dosis del fármaco a la severidad y extensión del proceso, todos los pacientes mostraron mejoría clínica y estadística en los índices de severidad clínica de la dermatitis atópica ($p < 0,00052$) que se mantuvieron tras 9 meses de seguimiento, sobre todo en aquellos pacientes que presentaban niveles de IgE normales o por encima de 700 UI/mL[21].

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti CD20. En la actualidad está indicado en el tratamiento del linfoma no-Hodgkin de células B y ciertas enfermedades autoinmunes. Su mecanismo de acción se basa en la provocación de citólisis de las células B. Este fármaco se ha probado en 6 pacientes con dermatitis atópica severa que fueron tratados mediante 2 infusiones de rituximab (1.000 mg) separadas por un intervalo de 2 semanas. Tras el tratamiento se observó una disminución significativa del índice de severidad de la enfermedad cuando se comparaba con el estado basal ($8,4 \pm 3,6$ vs $29,4 \pm 4,3$; $p < 0,001$). Esta mejoría clínica estaba relacionada con una disminución del recuento de linfocitos B sanguíneo y tisular (50%) y disminución de los niveles de IL-5 e IL-13[22]. Sin embargo, estos resultados son contro-

vertidos y otros autores no encuentran mejoría tras la administración de 2 infusiones de rituximab (500 mg) con un intervalo de 2 semanas[23]. Por tanto, son necesarios ensayos clínicos con mayor número de pacientes para establecer la verdadera eficacia y seguridad de este fármaco en la dermatitis atópica.

Alefacept

El alefacept es una proteína de fusión humana IgG1/LFA-3 que está indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de los linfocitos T, con reducción selectiva de los linfocitos T de memoria. Hasta el momento sólo existen dos trabajos en relación con su aplicación en el tratamiento de la dermatitis atópica. El primero es una serie de 9 pacientes que utilizaron dosis de 30 mg i.v. semanales durante 8 semanas. Con este protocolo sólo se consiguió respuesta en 2 pacientes[24]. El segundo incluyó 8 pacientes que fueron tratados con 15 mg i.v. semanales durante 12 semanas y en los que se observó una mejoría media del 78% del EASI (*Eczema Area Severity Index*) sobre el estado basal, con disminución significativa del prurito y de la necesidad de uso de corticoides[25]. Los dos trabajos muestran resultados contradictorios, lo que podría estar justificado por el distinto perfil de paciente incluido o la diferente pauta de administración. En definitiva no tendremos conclusiones definitivas hasta que se obtengan los resultados de un ensayo clínico randomizado y controlado.

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti-TNF que está indicado en el tratamiento de la psoriasis, artritis reumatoide y psoriásica, enfermedad de Chron y espondilitis anquilosante. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la actividad de TNF con la consiguiente inhibición de la cascada inflamatoria y la inducción de la apoptosis celular. Hemos encontrado una serie de 9 pacientes con dermatitis atópica moderada a severa en los que se probó tratamiento con infliximab a dosis de 5 mg/kg/día i.v. en semana 0, 2, 6, 14, 22, 30 y 38. Los pacientes mostraron una respuesta prometedora tras la fase de inducción, aunque esta respuesta no se mantiene con la continuación del tratamiento. Sin embargo, 2 de estos pacientes mostraron una respuesta excelente, lo que nos hace pensar que la modificación de la dosis o pauta de administración en la fase de mantenimiento podrían dar lugar a una mayor respuesta terapéutica. Aunque esto debería ser objeto de un ensayo clínico controlado[26].

Etanercept

El etanercept es una proteína de fusión recombinante humana que se une al TNF-Receptor 2/FcIgG1. Está indicada para el tratamiento de la psoriasis, artritis reumatoide y psoriásica, enfermedad de Chron y espondilitis anquilosante. Hay que destacar que hasta el momento es el único biológico aprobado para su uso en psoriasis infantil. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la actividad de TNF con la consiguiente inhibición de la cascada inflamatoria. Los estudios que existen sobre su aplicación en dermatitis atópica son bastante escasos. Un se trata de 2 pacientes en edad infantil con dermatitis atópica que fueron tratados con 0,4-0,8 mg/kg/2 veces en semana sin que se obtuviera respuesta terapéutica[27]. El otro son otros 2 pacientes tratados con dosis de 0,8 mg/kg/2 veces en semana que sí obtuvieron buen resultado[28]. Tal vez esta diferencia de resultados se deba a las distintas dosis utilizadas o al distinto perfil del paciente incluido en cada publicación. En todo caso son experiencias tan escasas que no aportan evidencia ninguna sobre la utilidad de etanercept en dermatitis atópica.

Efalizumab

El efalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano anti-CD11a que tuvo indicación para el tratamiento de la psoriasis, pero fue retirado del mercado por la EMEA como consecuencia del desarrollo de tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con el fármaco. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de las células presentadoras de antígenos (CPA) lo que confería a este biológico el perfil más idóneo para su utilización en dermatitis atópica.

Se comenzó a utilizar en 2006 en 2 pacientes adultos con formas severas de dermatitis atópica en los que se consiguió la resolución completa con el régimen habitual de 1 dosis por semana durante 3 meses[29]. De forma posterior se publicaron los resultados de un estudio piloto sobre 10 pacientes adultos que recibieron la misma pauta de administración. En este grupo se observó mejoría significativa del SCORAD sobre el basal ($17,6 \pm 14,5$ vs $37,1 \pm 13,5$; $p < 0,0001$) así como en la escala del prurito ($4,9 \text{ cm} \pm 2,5 \text{ cm}$ vs $6,9 \text{ cm} \pm 1,8 \text{ cm}$; $p < 0,015$)[30]. Además se comprobó que el fármaco era útil y bien tolerado en un paciente en edad infantil[31]. Sin embargo, estos resultados no eran consistentes y en un estudio posterior retrospectivo sobre 11 casos, sólo 2 pacientes mostraron mejoría clínica[32]. En el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Puerto Real, tuvimos la oportunidad de tratar a 5 pacientes adultos con dermatitis atópica severa resistente a otros trata-

mientos incluidos corticoterapia oral, ciclosporina y fototerapia. Utilizamos la dosis de 1 inyección s.c. semanal. Tras 1 mes de seguimiento encontramos buena respuesta clínica en 4 de los 5 casos. Sin embargo, no pudimos prolongar el periodo de seguimiento debido a la retirada del fármaco por la EMEA.

Ustekinumab

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano anti-IL12 y IL23 indicado en la actualidad para el tratamiento de la psoriasis. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo selectivo del α IL12 e IL23 con la consiguiente interrupción de la cascada inflamatoria. El primer caso de dermatitis atópica tratado con ustekinumab fue comunicado por el grupo del Hospital Reina Sofía en la última reunión de la Sección Andaluza de la AEDV. Se trataba de un paciente con dermatitis atópica severa resistente a corticoterapia,

ciclosporina, fototerapia y efalizumab al que se administró 45 mg s.c. de ustekinumab en mes o, 1 y cada 3 con clara mejoría de la paciente tras la primera dosis y aclaramiento completo tras la segunda[33]. Sin embargo, hay que reseñar que en el Hospital Universitario de Puerto Real hemos tratado otro paciente con dermatitis atópica severa de similares características, también resistente a corticoterapia, ciclosporina y fototerapia que no mostró respuesta alguna al tratamiento.

En *conclusión*, en la actualidad no existe evidencia científica suficiente para aconsejar el uso de biológicos en el tratamiento de la dermatitis atópica. Sin embargo, existen datos que permiten utilizarlos en casos bien seleccionados resistentes a otros tratamientos. Entre los distintos fármacos biológicos se debe elegir aquel más adecuado en función de las características del paciente, siendo los que parecen más útiles entre los que se encuentran comercializados en España el omalizumab, infliximab y rituximab[34].

Bibliografía

- Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Technol Assess* 2000; 4: 1-191.
- Hanifin JM. Atopic dermatitis: broadening the perspective. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51 (Suppl. 1): s23-s24.
- Patrizi A, Capitano B, Neri I, Giacomini F, Sinagra JL, Raone B, Berardesca E. A double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of MAS063DP (ATOPICLAIR) in the management of atopic dermatitis in paediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 619-25.
- Boguniewicz M, Zeichner JA, Eichenfield LF, Hebert AA, Jarratt M, Lucky AW, Paller AS. MAS063DP is effective monotherapy for mild to moderate atopic dermatitis in infants and children: a multicenter, randomized, vehicle-controlled study. *J Pediatr* 2008; 152: 854-859.
- 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.
- Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of fluticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 20: 59-66.
- Schuttelaar ML, Coenraads PJ. A randomized, double-blind study to assess the efficacy of addition of tetracycline to triamcinolone acetonide in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1076-82.
- Wong AW, Hon EK, Zee B. Is topical antimycotic treatment useful as adjuvant therapy for flexural atopic dermatitis: randomized, double-blind, controlled trial using one side of elbow or knee as a control. *Int J Dermatol* 2008; 47: 187-91.
- Bigliardi PL, Stammer H, Jost G, Ruffi T, Büchner S, Bigliardi-Qi M. Treatment of pruritus with topically applied opiate receptor antagonist. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 979-88.
- Segaert S. Vitamin D regulation of cathelicidin in the skin: toward a renaissance of vitamin D in dermatology? *J Invest Dermatol* 2008; 128: 773-5.
- Syed S, Weibel L, Kennedy H, Harper JJ. A pilot study showing pulsed-dye laser treatments improves localized areas of chronic atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 243-8.
- Nisticò SP, Saraceno R, Capriotti E, Felice CD, Chimenti S. Efficacy of monochromatic excimer light (308 nm) in the treatment of atopic dermatitis in adults and children. *Photomed Laser Surg* 2008; 26: 14-8.
- Grüber C, Wendt M, Sulser C, Lau S, Kulig M, Wahn U, Werfel T, Niggemann B. Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy. *Allergy* 2007; 62: 1270-6.
- Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 116-21.
- Koch C, Dölle S, Metzger M, Rasche C, Jungclas H, Rühl R, Renz H, Worm M. Docosa-hexaenoic acid (DHA) supplementation in atopic eczema: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 786-92.
- Friedmann PS, Palmer R, Tan E, Ogboli M, Barclay G, Hotchkiss K, Berth-Jones J. A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1536-40.
- Behshad R, Cooper KD, Korman NJ. A retrospective case series review of the peroxisome proliferator-activated receptor ligand rosiglitazone in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2008; 144: 84-8.
- Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007; 157: 127-32.
- Forman SB, Garrett AB. Success of omalizumab as monotherapy in adult atopic dermatitis: case report and discussion of the high-affinity immunoglobulin E receptor, FcεRI. *Cutis* 2007; 80: 38-40.
- Belloni B, Ziai M, Lim A, Lemercier B, Sbornik M, Weidinger S, Andres C, Schnopp C, Ring J, Hein R, Ollert M, Mempel M. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1223-5.
- Sheinkopf LE, Rafi AW, Do LT, Katz RM, Klaustermeyer WB. Efficacy of omalizumab in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 530-7.

22. Simon D, Hösli S, Kotstylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 122-8.
23. Sedivá A, Kayserová J, Vernerová E, Poloucková A, Capková S, Spisek R, Bartundová J. Anti-CD20 (rituximab) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1515-6.
24. Moul DK, Routhouska SB, Robinson MR, Korman NJ. Alefacept for moderate to severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 984-9.
25. Simon D, Wittwer J, Kostylina G, Buettiker U, Simon HU, Yawalkar N. Alefacept (lymphocyte function-associated molecule 3/IgG fusion protein) treatment for atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 423-4.
26. Jacobi A, Antoni C, Manger B, Schuler G, Hertl M. Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 522-6.
27. Buka RL, Resh B, Roberts B, Cunningham BB, Friedlander S. Etanercept minimally effective in 2 children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 358-9.
28. Rullan P, Murase J. Two cases of chronic atopic dermatitis treated with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *J Drug Dermatol* 2009; 8: 873-6.
29. Weinberg JM, Siegfried EC. Successful treatment of severe atopic dermatitis in a child and an adult with the T-cell modulator efalizumab. *Arch Dermatol* 2006; 142: 555-8.
30. Takiguchi R, Tofte S, Simpson B, Harper E, Blauvelt A, Hanifin J, Simpson E. Efalizumab for severe atopic dermatitis: a pilot study in adults. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 222-7.
31. Siegfried EC. Long-term follow-up of a child treated with efalizumab for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1077-8.
32. Ibler K, Dam TN, Gniadecki R, Kragballe K, Jemec GBE, Agner T. Efalizumab for severe refractory atopic eczema: retrospective study on 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 837-9.
33. Alvarez MA, Jiménez RJ, Garnacho G, Salido R, Casas E, Vélez AJ, Moreno JC. Dermatitis atópica del adulto tratada con ustekinumab. Reunión Anual de la Sección Territorial Andalucía de la AEDV. Almería, 12-13 de marzo de 2010. [Libro de Resúmenes, pp: 58-59].
34. Heymann WR. Antipsoriatic biologic agents for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 854-85.