

# **Bagaimana Melakukan Tatalaksana Dermatitis Atopik Berat pada Anak**

Zakiudin Munasir

## **Tujuan:**

1. Mengenali DA berat yang refrakter terhadap terapi
2. Mempelajari tatalaksana yang adekuat sehingga dapat mengendalikan inflamasi yang dapat berpengaruh buruk terhadap tumbuh kembang anak.

Dermatitis atopik (DA) adalah kelainan kulit inflamasi yang umum, kronis, yang ditandai dengan adanya dermatitis pruritus dan eksematoso. Pada sebagian besar pasien, gangguan ini dikelola dengan praktik perawatan kulit yang hati-hati, strategi perbaikan penghalang, terapi topikal untuk peradangan, dan eliminasi faktor eksaserbasi. Pasien dengan penyakit parah yang tidak membaik dengan terapi konvensional dapat memperoleh manfaat dari terapi lini kedua, seperti fototerapi atau pengobatan sistemik.

Topik ini meninjau penyebab dan pengobatan DA berat dan refrakter pada anak. Dermatitis atopik anak yang parah mengacu pada adanya dermatitis eksim yang berulang, meluas, yang secara signifikan mengganggu aktivitas sehari-hari dan/atau kualitas hidup anak dan keluarga yang terkena.

Tatalaksana baku DA, termasuk pemeliharaan hidrasi kulit, pengendalian pruritus, terapi antiinflamasi topikal, dan penatalaksanaan infeksi, dibahas secara terpisah. Manifestasi klinis dan diagnosis DA dan peran alergi pada DA juga dibahas secara terpisah.

Pada orang dewasa, dermatitis atopik (AD) dapat muncul sebagai bentuk kronis, bentuk persisten dari DA masa kanak-kanak; bentuk kekambuhan AD masa anak yang tampaknya telah teratas; atau, lebih jarang, sebagai AD “adult-onset”<sup>1,2</sup>. Akan tetapi, diagnosis DA onset dewasa harus dibuat dengan hati-hati, karena banyak kondisi kulit dapat muncul sebagai dermatitis eksim pada usia dewasa.

## Definisi

DA berat ditegakkan dengan menggunakan skor keparahan klinis seperti *Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) index* atau *Eczema Area and Severity Index (EASI)*, yang berguna untuk membakukan hasil dalam uji klinis, tetapi tidak secara rutin digunakan dalam uji klinis. Praktek<sup>3</sup>. Sebaliknya, dalam praktik klinis DA parah mengacu pada adanya dermatitis eksematus luas yang secara signifikan mengganggu kegiatan sehari-hari dan/atau kualitas hidup anak dan keluarga yang terkena. Pada sebagian besar anak-anak dengan dermatitis atopik luas yang parah, meskipun sudah berlangsung lama, kondisi ini dapat dikelola dengan penggunaan perawatan topikal yang tepat.

## Penilaian keparahan DA

Panduan praktis untuk penilaian visual keparahan eksim yang juga mencakup evaluasi dampak penyakit pada kualitas hidup dan kesejahteraan psikososial telah diusulkan oleh Institut Nasional Inggris untuk Keunggulan Kesehatan dan Perawatan<sup>4</sup>:

- Ringan – Area kulit kering, jarang gatal (dengan atau tanpa area kecil kemerahan); berdampak kecil pada aktivitas sehari-hari, tidur, dan kesejahteraan psikososial.
- Sedang – Area kulit kering, sering gatal, kemerahan (dengan atau tanpa ekskoriasi dan penebalan kulit setempat); dampak sedang pada aktivitas sehari-hari dan kesejahteraan psikososial, tidur sering terganggu.
- Berat – Area kulit kering yang meluas, gatal yang tak henti-hentinya, kemerahan (dengan atau tanpa ekskoriasi, penebalan kulit yang luas, perdarahan, keluar cairan, pecah-pecah, dan perubahan pigmentasi); keterbatasan aktivitas sehari-hari dan fungsi psikososial yang parah, kurang tidur setiap malam.

## Faktor-faktor penyebab DA yang refrakter terhadap terapi

Keadaan yang dapat menyebabkan DA berat atau refrakter termasuk pertimbangan keuangan, ketidakpatuhan atau penggunaan obat yang salah, adanya faktor eksaserbasi lingkungan, infeksi sekunder, dan reaksi hipersensitivitas terhadap pengobatan topikal atau alergen lainnya. Sebelum memulai pengobatan lini kedua untuk DA, dokter harus memastikan bahwa penyakit DA refrakter yang parah bukanlah akibat adanya faktor yang dapat dihindari atau diobati.

## 1. Kepatuhan yang buruk/penggunaan obat yang salah

Bagi banyak pasien kurangnya kepatuhan terhadap rejimen pengobatan dan teknik perawatan kulit dasar, berkontribusi terhadap penyakit yang menetap. Lebih dari 50 persen pasien dengan DA tidak menggunakan pengobatan yang sudah direkomendasikan oleh dokter mereka.<sup>4,5,6</sup> Alasan khusus untuk pengobatan yang tidak adekuat adalah masalah dana, kekhawatiran tentang efek samping pengobatan, ketidaksukaan pasien terhadap sediaan topikal, dan waktu yang tidak cukup bagi dokter untuk mendidik pasien tentang perawatan kulit.<sup>7</sup>

Fobia kortikosteroid topikal didefinisikan sebagai kekhawatiran atau ketakutan tentang penggunaan kortikosteroid topikal cukup sering terjadi dengan prevalensi di antara pasien dan pengasuh berkisar antara 20 hingga lebih dari 80 persen di seluruh dunia.<sup>8-10</sup> Fobia kortikosteroid kemungkinan merupakan penyebab ketidakpatuhan terhadap pengobatan dan kegagalan pengobatan di antara pasien dengan DA.

Kortikosteroid yang dioleskan secara topikal pada area dermatitis aktif bersama dengan emolien pada semua kulit merupakan inti terapi DA. Ketika digunakan dengan tepat, kortikosteroid topikal dapat mengobati pasien yang terkena dampak paling parah sekalipun. Saat merawat anak-anak dengan DA parah, ada tantangan tambahan untuk berkomunikasi dan mendidik orang tua atau keluarga yang sering frustrasi tentang alasan dan cara menggunakan perawatan yang diresepkan dengan benar.

Penggunaan kortikosteroid topikal dengan potensi yang tepat dapat memperbaiki dermatitis eksim dalam waktu yang wajar. Menemukan area pada kulit anak yang bebas dari dermatitis dapat membantu untuk menunjukkan kepada pasien dan orang tua apa yang dimaksud dengan “target perbaikan” (yaitu tidak lagi merah, kasar, atau gatal). Pasien dan orang tua harus diinstruksikan untuk terus menggunakan kortikosteroid topikal dua kali sehari sampai kulit terasa benar-benar halus dan kemudian melanjutkan penggunaannya selama satu sampai dua hari lagi setelah itu. Dokter sering juga memberikan instruksi penggunaan kortikosteroid topikal yang singkat, yang mengakibatkan pengobatan tidak lengkap dan waktu yang lebih singkat untuk kambuh. Selain itu, menekankan bahwa steroid topikal hanya boleh digunakan selama 7 hari dapat berkontribusi pada “fobia steroid” orang tua, penyebab utama kecemasan orang tua dan kurangnya kepatuhan.<sup>7</sup> Jumlah obat topikal yang diperlukan untuk merawat area yang terkena harus secara eksplisit didiskusikan dan jika mungkin didemonstrasikan. Obat yang dioleskan harus cukup melapis tipis lesi yang terkena. Penggunaan steroid topikal bersamaan dengan emolien yang tepat (yaitu, krim atau salep berbasis ceramide bebas pewangi, atau salep) harus ditekankan kembali. Instruksi tertulis yang jelas dan tindak lanjut yang dekat dalam 1 hingga 3 minggu sangat penting untuk

memastikan penggunaan perawatan yang benar dan untuk mengevaluasi kemajuan.

Kunjungan tindak lanjut awal setelah *flare* parah akut juga merupakan waktu untuk mendidik pasien dan keluarga lebih lanjut tentang AD, sifat kronisnya, dan pentingnya perawatan pemeliharaan jangka panjang. Pemeliharaan jangka panjang harus menjadi bagian dari pengobatan untuk semua pasien dengan DA apakah ringan, sedang atau berat. Untuk DA berulang yang parah, pemeliharaan dengan kortikosteroid topikal potensi menengah intermiten (*fluticasone*) atau inhibitor kalsineurin topikal 2 sampai 3 kali seminggu di area rawan eksim selama periode pemeliharaan bersama penggunaan emolien setiap hari pada semua kulit dapat mengurangi frekuensi dan tingkat keparahan *flare*.<sup>8</sup>

## 2. Faktor eksaserbasi/pemicu lingkungan

Sebelum memulai pengobatan lini kedua untuk DA, dokter harus memastikan bahwa AD refrakter yang parah bukanlah akibat adanya faktor eksaserbasi yang dapat dihindari atau diobati. Keadaan yang dapat menyebabkan DA parah atau refrakter termasuk ketidakpatuhan dengan terapi konvensional, infeksi sekunder, reaksi hipersensitivitas terhadap pengobatan topikal, dan paparan pemicu penyakit. Faktor yang memperparah AD mungkin termasuk lingkungan dengan kelembaban rendah, *xerosis* (kulit kering), kulit terlalu panas, stres emosional, dan pajanan zat yang mengiritasi, seperti bahan kimia atau sabun yang keras. Menghindari faktor-faktor ini sangat membantu untuk menghindari kekambuhan akut serta untuk manajemen jangka panjang, meskipun hal ini tidak selalu memungkinkan.

## 3. Infeksi

Pasien dengan DA memiliki peningkatan risiko untuk infeksi kulit sekunder bakteri, virus, dan dermatofit. Kemungkinan infeksi sekunder harus dipertimbangkan pada pasien dengan lesi kulit yang tampak refrakter terhadap terapi konvensional. Secara khusus, dokter harus menyadari kemungkinan infeksi *Staphylococcus aureus* dan herpes simplex virus (HSV).

Kolonisasi dengan *S. aureus* terjadi lebih sering pada individu dengan DA daripada populasi umum, dan *S. aureus* merupakan penyebab umum infeksi sekunder pada pasien ini. Adanya purulensi atau kerak berwarna madu menunjukkan infeksi *S. aureus*. Bahkan tanpa adanya infeksi yang nyata, kolonisasi oleh *S. aureus* dapat menjadi faktor yang memperburuk AD.

Infeksi HSV sekunder (*eczema herpeticum*) juga dapat terjadi dan, jarang, dapat menyebabkan penyebaran HSV yang mengancam jiwa pada pasien dengan DA. Erosi berlubang, kerak hemoragik, dan vesikel adalah indikator

infeksi ini. Jarang, virus coxsackie dan virus *vaccinia* (dalam vaksin cacar) dapat memberikan gambaran klinis yang serupa<sup>9,10</sup>

#### **4. Reaksi hipersensitivitas terhadap pengobatan**

Reaksi hipersensitivitas terhadap alergen kontak dalam emolien topikal atau obat-obatan adalah penyebab lain dari kurangnya respons terhadap pengobatan. Dermatitis kontak alergi dapat disebabkan oleh pembawa atau bahan aktif dalam emolien (misalnya, lanolin, propilen glikol, wewangian, pengawet), obat imunosupresif topikal (misalnya, kortikosteroid, penghambat kalsineurin), dan antibiotik topikal (misalnya bacitracin, neomisin).<sup>11,12</sup>

Alergi kontak terhadap emolien topikal, obat-obatan, atau alergen lain (misalnya nikel) harus dipertimbangkan ketika pasien datang dengan DA yang gagal merespons, atau tampak memburuk dengan terapi ini.<sup>13,14</sup> Identifikasi dan eliminasi alergen kontak dapat menyebabkan perbaikan klinis yang cepat pada individu yang terkena. Jika alergi kontak dicurigai, uji tempel harus dilakukan untuk mengidentifikasi alergen yang berperan.

#### **5. Alergi makanan dan lingkungan**

Dalam beberapa kasus, pasien dengan DA refrakter mungkin memiliki alergi makanan atau lingkungan yang tidak terdiagnosa dan memperburuk penyakit mereka. Oleh karena itu, penting untuk mengecualikan hipersensitivitas segera dan tertunda melalui tes alergi (tes tusuk kulit, pengukuran imunoglobulin E [IgE] spesifik, dan uji tempel). Namun, bukti sensitivasi alergen bukanlah bukti alergi yang relevan secara klinis. Mengonfirmasi reaktivitas klinis sangat penting ketika alergi makanan dicurigai pada anak kecil karena menghindari alergen makanan dapat mengakibatkan asupan nutrisi yang kurang optimal. Selain itu, ada beberapa bukti bahwa penghindaran makanan sebenarnya dapat menyebabkan sensitivasi, termasuk peningkatan risiko anafilaksis.<sup>15,16</sup>

#### **6. Diagnosis yang salah**

Diagnosis yang salah dapat menyebabkan kegagalan terhadap terapi konvensional. Kemungkinan gangguan lain yang mungkin muncul dengan gambaran klinis yang menyerupai DA harus dipertimbangkan.

### **Tata laksana**

Pasien dengan DA refrakter harus diperiksa oleh spesialis (dokter kulit, ahli alergi) yang berpengalaman dengan pengobatan lini kedua, seperti fototerapi, agen imunosupresif dan imunomodulasi sistemik. Karena kurangnya uji coba

acak pengelolaan AD refrakter pada kelompok usia anak, terdapat variabilitas yang luas di antara dokter dalam penggunaan terapi lini kedua untuk anak dengan DA berat.<sup>16,17</sup>

## Balutan basah

Untuk anak-anak dengan DA berat yang persisten meskipun telah mendapatkan pengobatan optimal dengan kortikosteroid topikal dan/atau penghambat kalsineurin topikal, disarankan penggunaan terapi balutan basah (*wet wrap*) dengan kortikosteroid topikal potensi sedang yang diencerkan, sekali hingga dua kali sehari selama 2 hingga 14 hari, terutama eksaserbasi DA akut dan menyeluruh. Balutan basah dapat dipertahankan selama dua jam atau lebih, sesuai toleransi, dan bahkan semalam jika pasien merasa nyaman. Balutan basah juga dapat diterapkan untuk waktu yang lebih singkat (misalnya, 15 sampai 30 menit) dua atau tiga kali sehari.

Bungkus basah terdiri dari lapisan basah bagian bawah dan lapisan kering bagian atas. Mereka umumnya dioleskan di atas emolien atau kortikosteroid topikal dan dibiarkan hingga 24 jam.<sup>18</sup> Pakaian dalam katun dua lapis mungkin cukup untuk beberapa kasus, tetapi perban tubular katun elastis dengan ukuran yang sesuai, yang dapat dipotong untuk menutupi bagian tubuh mana pun, mungkin lebih nyaman dalam beberapa situasi.<sup>18</sup> Bodysuit khusus untuk terapi balutan basah untuk bayi dan balita juga tersedia secara komersial.

Karena peningkatan penyerapan sistemik kortikosteroid topikal dengan balutan basah, beberapa ahli menyarankan agar mengencerkan kortikosteroid topikal potensi rendah hingga sedang dalam emolien (misalnya, 1:19 untuk wajah dan tubuh pada bayi dan anak kecil) dan membatasi durasi pengobatan untuk mengurangi risiko supresi sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal.<sup>19</sup> Pengukuran kortisol serum puasa di pagi hari sebelum dan sesudah pengobatan dapat digunakan untuk menilai penyerapan sistemik, meskipun umumnya tidak dilakukan untuk penggunaan jangka pendek.

Data tentang kemanjuran balutan basah jarang dilaporkan dan tidak konsisten, karena variabilitas yang luas di seluruh studi dalam modalitas pengobatan (misalnya, jenis perban yang digunakan, frekuensi aplikasi, durasi pengobatan) dan karakteristik pasien (misalnya, tingkat keparahan AD, area tubuh yang terlibat).<sup>20</sup> Sementara beberapa penelitian observasional dan beberapa percobaan acak kecil mendukung kemanjurannya sebagai pengobatan jangka pendek (2 sampai 14 hari) untuk menginduksi remisi cepat pada DA parah, penelitian lain menunjukkan bahwa balutan basah tidak lebih baik dibanding tatalaksana konvensional.<sup>18</sup> Efek samping adalah peningkatan penyerapan sistemik kortikosteroid topikal, ketidaknyamanan umum, menggilir, dan folikulitis. Penurunan sementara kadar kortisol serum di pagi hari telah dilaporkan, meskipun pada pemberian jangka pendek (<2 minggu)

penggunaan kortikosteroid potensi rendah sampai sedang yang diencerkan tidak dikaitkan dengan supresi adrenal yang berkepanjangan.<sup>18</sup>

## **Terapi proaktif**

Setelah flare mereda, pasien dapat melanjutkan terapi topikal dengan kortikosteroid potensi sedang dan/atau penghambat kalsineurin topikal (tacrolimus 0,03 atau 0,1% atau pimecrolimus 1%) dan/atau crisaborole topikal dua kali sehari selama dua minggu dan kemudian intermiten (misalnya, selama dua hari berturut-turut per minggu atau setiap hari) sebagai terapi proaktif untuk mencegah eksaserbasi.<sup>21</sup> Emolien harus digunakan secara bebas beberapa kali sehari.

Jika seorang pasien tidak berespons terhadapi terapi proaktif, lini terapi kami berikutnya adalah dupilumab.

## **Dupilumab**

Dupilumab adalah antagonis reseptor-alfa interleukin (IL) 4 dan IL-13 yang disetujui oleh *Food and Drug Administration AS* untuk pengobatan anak usia > 6 bulan dengan AD sedang hingga berat yang tidak cukup dikontrol dengan terapi resep topikal. Data penggunaan dupilumab pada anak usia enam bulan ke atas dan remaja sekarang tersedia.<sup>22</sup> Hasil uji klinis yang mengevaluasi keamanan, farmakokinetik, dan kemanjuran dupilumab pada balita, anak-anak, dan remaja sebanding dengan yang terlihat pada penelitian orang dewasa.

Untuk anak-anak berusia lebih dari enam bulan dengan DA refraktori, kami menyarankan terapi dupilumab. Ada tiga jadwal pemberian dosis berdasarkan berat badan. Untuk anak-anak dengan berat 60 kg atau lebih, skema pengobatan yang disetujui adalah dosis *loading* 600 mg diikuti dengan 300 mg setiap dua minggu, sama dengan untuk orang dewasa. Bila berat badan antara 30 hingga 59 kg, diberikan dosis *loading* 400 mg, diikuti dengan 200 mg setiap dua minggu. Selanjutnya bila berat badan antara 15 hingga 29 kg, diberikan dosis *loading* 600 mg, diikuti dengan 300 mg setiap empat minggu. Dosis untuk anak enam bulan sampai lima tahun adalah 200 mg setiap empat minggu untuk anak dengan berat 5 sampai 15 kg dan 300 mg untuk anak dengan berat 15 sampai 30 kg, tanpa dosis *loading*.

## **Terapi lini kedua**

### **Fototerapi**

Untuk anak yang lebih tua (> 6 tahun yang kooperatif terhadap pengobatan) dan remaja dengan AD refrakter yang menolak pengobatan dupilumab, atau

tidak dapat mengakses dupilumab, atau pengobatan lainnya tidak efektif, disarankan fototerapi dengan Narrowband Ultraviolet B (NBUVB). NBUVB biasanya diberikan tiga kali per minggu, dengan protokol progresif dengan dosis ditingkatkan pada setiap pengobatan, sesuai toleransi. Pasien biasanya dinilai ulang setelah 20 sampai 25 perawatan. Karena profil keamanannya yang menguntungkan dan ketersediaannya yang luas, NBUVB adalah pilihan awal yang lebih tepat dibandingkan bentuk fototerapi lainnya (misalnya, ultraviolet A1 [UVA1], psoralens plus ultraviolet A [PUVA], ultraviolet B broadband [UVB]) untuk pengobatan AD berat dan refrakter pada anak-anak.<sup>23</sup>

### **Siklosporin**

Untuk anak-anak dan remaja dengan DA refraktori terhadap dupilumab atau tidak dapat mengakses fototerapi, tidak bersedia menggunakan fototerapi, atau tidak efektif, siklosporin adalah agen imunosupresif pilihan pertama kami. Siklosporin memiliki onset kerja yang cepat, dan efeknya dapat terlihat dalam beberapa minggu pertama pengobatan. Siklosporin diberikan dengan dosis 3 sampai 5 mg/kg/hari dalam dua dosis terbagi selama dua sampai empat bulan. Dosis kemudian dapat dikurangi secara bertahap selama beberapa bulan (misalnya, dengan 1 mg/kg/hari setiap satu sampai tiga bulan) dan dihentikan setelah perbaikan yang stabil tercapai. Setelah itu, terapi intermiten dengan 3 mg/kg atau 5 mg/kg per hari diberikan dua kali seminggu (misalnya, pada hari Sabtu dan Minggu) dapat menjadi pilihan untuk mencegah kekambuhan sambil meminimalkan toksisitas.<sup>24</sup>

Fungsi ginjal dan hati harus dipantau selama pengobatan. Kadar siklosporin dalam darah harus dipantau jika respon klinis tidak memadai.<sup>25</sup> Efek samping termasuk nefrotoksisitas, hepatotoksisitas, hipertensi, hipertrikosis, peningkatan risiko infeksi, dan keganasan.

### **Metotreksat**

Untuk anak-anak dengan DA parah dan kontraindikasi untuk pemakaian siklosporin, dapat menggunakan metotreksat. Methotrexate memiliki onset kerja yang lambat, dan efeknya terlihat setelah enam sampai delapan minggu pengobatan.

Dosis yang digunakan adalah 0,5 mg/kg diberikan secara oral sekali seminggu. Dosis dapat ditingkatkan secara bertahap sesuai toleransi, hingga maksimum 25 mg per minggu. Suplementasi oral dengan asam folat 1 mg per hari dianjurkan untuk mengurangi toksisitas metotreksat tanpa kehilangan khasiat.<sup>26</sup>

Metotreksat adalah antagonis asam folat yang menghambat reaksi transmetilasi dan mendorong pelepasan adenosin. Efek antiinflamasi metotreksat mungkin disebabkan oleh penghambatan proliferasi limfosit dan aktivitas antiinflamasi adenosin. Metotreksat umumnya ditoleransi dengan baik. Efek samping termasuk gangguan gastrointestinal, hepatotoksitas, supresi sumsum tulang, dan, sangat jarang, fibrosis paru idiopatik akut.

Studi metotreksat untuk pengobatan DA pada anak-anak terbatas pada beberapa studi retrospektif dan satu uji coba acak kecil.<sup>27</sup> Kualitas studi ini umumnya rendah, dengan variabilitas tinggi dalam dosis dan durasi pengobatan, pengukuran hasil, dan lama tindak lanjut.<sup>28</sup> Dalam uji klinis yang terbatas, metotreksat dosis rendah (7,5 mg/minggu) dibandingkan dengan siklosporin dosis rendah (2,5 mg/kg/hari) pada 40 anak berusia 8 hingga 14 tahun dengan DA berat (yang gagal dengan terapi topikal).<sup>29</sup> Hasil utama adalah perubahan rata-rata Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) setelah 12 minggu pengobatan. Pada minggu ke-12, reduksi absolut rata-rata pada SCORAD serupa pada kelompok metotreksat dan siklosporin (masing-masing 26 dan 25 poin). Pengobatan ditoleransi dengan baik pada kedua kelompok.

Dalam penelitian retrospektif lainnya terhadap 55 anak (usia 3 hingga 19,5 tahun) dengan DA parah yang sudah berlangsung lama, pemberian metotreksat dengan dosis awal rata-rata 0,37 mg/kg, 42 pasien (76 persen) menunjukkan perbaikan, dengan penurunan rata-rata awal Skor IGA dari 4,2 menjadi 2,9 setelah enam sampai sembilan bulan pengobatan.<sup>29</sup> Efek samping terjadi pada 51 persen pasien, yang paling umum adalah ketidaknyamanan gastrointestinal dan mual (31 persen), diikuti kelelahan (26 persen) dan sakit kepala (16 persen).

## Simpulan

Ada beberapa faktor yang menyebabkan AD bertambah parah. Keadaan yang dapat menyebabkan DA berat atau refrakter adalah masalah biaya, ketidakpatuhan terhadap petunjuk pengobatan, penggunaan obat yang salah, adanya faktor eksaserbasi lingkungan, infeksi sekunder, dan reaksi hipersensitivitas terhadap pengobatan topikal atau alergen lainnya.

## Daftar pustaka

1. Jochen S, [Langan](#) S, Deckert S, Svensson A, von Kobyletzki L, et al. Allergy Clin Immunol 2013 Dec;132:1337-47
2. Spuls PI, Gerbens LAA, Simpson E, Apfelbacher CJ, Chalmers JR, et al. HOME initiative collaborators. Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement. Br J Dermatol. 2017 Apr;176:979-84.

3. von Kobyletzki LB, Thomas KS, Schmitt J, Chalmers JR, Deckert S, et al. What factors are important to patients when assessing treatment response: an international cross-sectional survey. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:86-90.
4. Atopic eczema in under 12s: diagnosis and management. Clinical guideline [CG57]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg57>
5. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS, Taïeb A, Allen R, et al. Patient perspectives on the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jul;118:226-32.
6. Ohya Y, Williams H, Steptoe A, Saito H, Iikura Y, et al. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:211
7. Ohya Y, Williams H, Steptoe A, Saito H, Iikura Y, et al. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2001;117:852-7
8. Stalder JF, Aubert H, Anthoine E, Futamura M, Marcoux D, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: International feasibility study of the TOPICOP score. *Allergy* 2017;72:1713-9
9. Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, Cordero KM, Yagi S, et al. "Eczema coxsackium" and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics.* 2013;132:e149-57.
10. Reed JL, Scott DE, Bray M. Eczema vaccinatum. *Clin Infect Dis.* 2012;54:832-40
11. Karlberg AT, Bergström MA, Börje A, Luthman K, Nilsson JL. Allergic contact dermatitis--formation, structural requirements, and reactivity of skin sensitizers. *Chem Res Toxicol* 2008;21:53-69
12. Coloe J, Zirwas MJ. Allergens in corticosteroid vehicles. *Dermatitis.* 2008;19:38-42
13. Corazza M, Mantovani L, Maranini C, Bacilieri S, Virgili A. Contact sensitization to corticosteroids: increased risk in long term dermatoses. *Eur J Dermatol.* 2000;10:533-5.
14. Mailhol C, Lauwers-Cances V, Rancé F, Paul C, Giordano-Labadie F. Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy.* 2009;64:801-6.
15. Chang A, Robison R, Cai M, Singh AM. Natural history of food-triggered atopic dermatitis and development of immediate reactions in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:229-36.
16. Ho HE, Chehade M. Development of IgE-mediated immediate hypersensitivity to a previously tolerated food following its avoidance for eosinophilic gastrointestinal diseases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:649-50
17. Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Smith S, et al. What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2017;176:910-27.
18. Devillers AC, Oranje AP. Efficacy and safety of 'wet-wrap' dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol* 2006;154:579-85.

19. Oranje AP, Devillers AC, Kunz B, Jones SL, DeRaeve L, et al. Treatment of patients with atopic dermatitis using wet-wrap dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert panel's opinion and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:1277-86
20. González-López G, Ceballos-Rodríguez RM, González-López JJ, Feito Rodríguez M, Herranz-Pinto P. Efficacy and safety of wet wrap therapy for patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;177:688-95
21. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, et al. European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol.* 2008;159:1348-56
22. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hultsch T, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol.* 2020;182:85-96
23. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:196-9
24. Garrido Colmenero C, Blasco Morente G, Tercedor Sánchez J. Oral cyclosporine weekend therapy: a new maintenance therapeutic option in patients with severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2015;32:551-2.
25. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:327-49.
26. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41:1049-60
27. Dvorakova V, O'Regan GM, Irvine AD. Methotrexate for severe childhood atopic dermatitis: clinical experience in a tertiary center, *Pediatr Dermatol.* 2017;34:528-34.
28. Tsakok T, Flohr C. Methotrexate vs. ciclosporin in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a critical appraisal. *Br J Dermatol.* 2014;170:496-8
29. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, Ghonaim N, Eassa B. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr.* 2013;172:351-6