



prof. dr hab. n. med. Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zygmunt Adamski

Terapia emolientowa w dermatologii

Omówienie miejsca emolientów w klinicznej praktyce dermatologicznej warto rozpocząć od samej definicji. Emolienty są preparatami natłuszczającymi/nawilżającymi skórę. Wytwarzają na jej powierzchni warstwę okluzyjną (film), która ogranicza odparowywanie wody z naskórka. Emolienty najczęściej spotykane są w kosmetykach i stanowią podstawowy składnik preparatów pielęgnacyjnych.

W międzynarodowych wytycznych postępowania terapeutycznego w atopowym zapaleniu skóry (AZS) emolienty definiowane są jako „miejscowe preparaty/formulacje zawierające w swym składzie substancje typu podłoża, pozbawione aktywnych składników leczniczych”, podczas gdy preparaty określone jako „emolient plus” odnosi się do „miejscowych preparatów/formulacji zawierających składniki o charakterystyce podłoża oraz dodatkowo aktywne elementy niebędące substancjami leczniczymi”.

Emolienty działają w obrębie skóry na trzy sposoby:

- natłuszczają ją, tzn. tworzą na jej powierzchni warstwę okluzyjną, która ogranicza ucieczkę wody przez naskórek (z ang. TEWL: *Trans Epidermal Water Loss*);
- działają emolientyjnie, czyli są odpowiedzialne za uczucie gładkości i miękkości skóry pacjenta;
- po wchłonięciu do głębi skóry zatrzymują wodę poprzez blokowanie międzykomórkowych przestrzeni (kanałów),

którymi w normalnych warunkach jest ona uwalniana przez skórę.

Emolienty najczęściej wchodzi w skład kosmetyków takich jak:

- oliwki/olejki – emolienty stanowią najczęściej ok. 99% produktu;
- lotiony – lekkie, półpłynne emulsje, w których skład wchodzi faza hydrofilowa i hydrofobowa (w tym mieszanina emolientów);
- kremy – typowe emulsje o dość gęstej konsystencji, podobnie jak lotiony składają się z dwóch faz wodnej i lipidowej (w której skład wchodzi emolienty);
- maści – są zazwyczaj znacznie bardziej tłuste od kremów, najczęściej zawierają substancje lipidowe i substancje aktywne/lecznicze (DermNet NZ. [dostęp 2011-04-05]).

Według innych autorów^[1] rozróżnia się dwa rodzaje emolientów ze względu na stosunek zawartości wody do oleju w preparacie:

- olej w emulsji wodnej (O/W), czyli podłoże kremowe;
- wody w oleju (W/O), czyli podłoże maściowe.

Z klinicznego punktu widzenia należy zwrócić szczególną uwagę na skład emolientu, który charakteryzuje jego działanie, a zatem wskazania do jego zastosowania w indywidualnym przypadku pacjenta. Przykładowo niektóre emolienty charakteryzują się działaniem okluzyjnym (zawierają oleje mineralne, pochodne ropy naftowej, lanoliny, steroli oraz wosków), a zatem tworzą swoistą barierę chroniącą skórę przed utratą wody, co skutkuje efektem nawilżenia i wygładzenia skóry^[4].

Silikony (siloksany, polimery polietylenowe) ograniczają uczucie „tłustej skóry” oraz modyfikują jej wrażliwość na czynniki zewnętrzne.

Humektanty (gliceryna, mocznik, kwas mlekowy, mleczany lub sorbitol), które zwykle stosowane są w połączeniu ze środkami o działaniu okluzyjnym, zwiększają nawilżenie warstwy rogowej naskórka.

Stabilizatory (estry polidowe, kwasy alkoholowe), które utrzymują mieszaninę substancji czynnych w stanie emulsji, zapobiegają rozdzieleniu się poszczególnych składników i w związku z tym przedłużają okres przydatności emolientu. Mogą mieć jednak działanie drażniące lub uczulające, zatem nowoczesne emolienty posiadają ich nieznaczną zawartość lub są ich pozbawione. Wymaga to jednak opracowania bardzo skomplikowanych patentów dotyczących samych opakowań emolientów, które zabezpieczają sterylność preparatu i gwarantują odpowiednio długi okres przydatności.

Należy koniecznie zwrócić uwagę na dokładną charakterystykę składu emolientu, który może posiadać dodatkowe działania lecznicze (działanie antyproliferacyjne, przeciwzapalne, przeciwsłoneczne, złuszczone itp.) i dobrać go odpowiednio do sytuacji klinicznej.

Zastosowanie emolientów w codziennej praktyce klinicznej powinno dotyczyć:

- sytuacji, w których poprawa bariery naskórkowej jest bezwzględnie konieczna, zarówno w zakresie jej struktury i funkcji (wczesniaki <32t.c.),
- dzieci i osób starszych, u których stwierdza się ewidentną suchość skóry,
- dermatoz przebiegających z suchością i złuszczeniem naskórka oraz u niemowląt obciążonych dodatnim rodzinnym wywiadem atopowym lub klinicznymi objawami AZS,
- wielu innych dermatoz przebiegających z suchością, świądem i stanem zapalnym skóry, niezależnie od wieku pacjenta.

Zawsze należy zwrócić uwagę na wiek pacjenta, od którego emolient może być bezpiecznie stosowany.

Działanie emolientów jest niezwykle zróżnicowane i m.in. zależne od ich składu. Dodatkowo mogą działać przeciwzapalnie, przeciwsłonecznie oraz zmiękczać itp.

Biorąc zatem pod uwagę zróżnicowaną charakterystykę emolientów, w dermatologii znajdują one bardzo szerokie zastosowanie. Warto zaznaczyć, że szczególne zainteresowanie tą grupą preparatów miejscowych rozpoczęło się od poszukiwania uzupełniających metod terapeutycznych w odniesieniu do dermatoz, którym towarzyszy wyraźnie zaznaczona suchość i świąd skóry.

Sztandarowym przykładem takiej dermatozy jest naturalnie AZS, z którym w swojej codziennej praktyce klinicznej spotyka się wielu specjalistów rozmaitych dziedzin nauk medycznych, jak też lekarz pierwszego kontaktu.

Jak wiadomo najbardziej wiarygodne informacje uzyskać możemy ze szczegółowych analiz przeprowadzanych i publikowanych na łamach wiarygodnych czasopism takich jak: *randomized controlled trials (RCTs) in the Cochrane Skin Group Specialised Skin Register, CENTRAL in The Cochrane Library*,

MEDLINE, Embase, LILACS, the GREAT database). W okresie do grudnia 2015 roku przeanalizowano i poddano ocenie 77 RCS (6603 uczestników badań). Siedem badań (9%) spełniało kryteria niskiego prawdopodobieństwa popełnienia błędu w ocenie, w trzydziestu czterech (44%) poziom ten był niemożliwy do określenia, natomiast w trzydziestu sześciu publikacjach (47%) ryzyko błędu wnioskowania było wysokie. Z tych statystyk wynika, jak trudna jest rzetelna ocena jakości badań naukowo-klinicznych, które zostały przecież poddane recenzji i opublikowane w wysoko cenionych czasopismach medycznych.

Najważniejszą i zdecydowanie najbardziej przekonującą pracą było porównanie terapii chorego na AZS z lub bez dodatku emolientu (*mean difference* -2.42, 95% *confidence interval* (CI) -4.55 to -0.28), mimo tego że nie został osiągnięty pułap minimalnej istotności różnicy wynoszący 7-8. W badaniu tym zaobserwowano:

- redukcję ryzyka zaostrzeń stanu zapalnego,
- ograniczenie konieczności wdrożenia miejscowej terapii glikokortykosteroidowej,
- większą skuteczność preparatów zawierających w swoim składzie moczownik, glicerol oraz kwas lukrecjowy w porównaniu z placebo oraz innymi emolientami (w opinii zarówno pacjentów, jak i lekarzy),
- dodanie w kompleksowej terapii emolientu zwiększało siłę działania przeciwzapalnego leczenia stosowanego u badanych.

Poza rozpoznaniem i stanem klinicznym niezwykle istotnym elementem warunkującym dobór emolientu dla skóry pacjenta jest wiek. Pozwolę sobie przypomnieć klasyfikację wiekową okresu dziecięcego, gdyż wiele dermatoz, a zwłaszcza AZS, dotyczy zwłaszcza okresu dziecięcego^[3].

- noworodek (*newborn* (NB) lub *neonate*): od urodzenia do 28 dnia życia;

- niemowlę (*infant*): odnosi się do okresu od 1 do 12 miesięcy życia;
- dziecko (*child*) : od 12 miesiąca życia do 12 lat;
- nastolatek (*adolescent*): od 12 do 18 roku życia;
- dorosły (*adult*): od 18 do 65 lat.

Wracając do miejsca emolientów w praktyce klinicznej dermatologa i problemu niezwykle trudnego leczenia AZS, niedawno stwierdzono, iż wczesne zastosowanie emolientów u noworodka urodzonego w rodzinie obciążonej atopią, w bardzo sposób istotny może zredukować rozwój klinicznych objawów AZS^[4,5]. Jest to wręcz przełomowe odkrycie, gdyż ograniczenie ryzyka do 50% poprzez zastosowanie odpowiedniej terapii emolientowej tuż po urodzeniu dziecka, to procedura relatywnie prosta, tania, bezpieczna i w pełni uzasadniona. Oczywiście istnieje ryzyko rozwoju uczulenia na któryś ze składników zastosowanego emolientu, ale jest to tylko wskazanie do zmiany emolientu na inny, o odmiennym składzie, i nie powinno stanowić większego problemu klinicznego. Jesteśmy przecież w pełni świadomi, że skóra atopowa ma szczególne predyspozycje do rozwoju uczulenia kontaktowego, a zatem wspomniana sytuacja to świadome podjęcie pewnego ryzyka (którego jeszcze nie stwierdzono i nie opublikowano), natomiast którego, z teoretycznego punktu widzenia, możemy się spodziewać.

Suchość skóry jest jednym z podstawowych elementów charakterystycznych dla AZS. Dysponujemy obecnie szerokim panelem dobrze udokumentowanych danych opartych na wynikach badań prowadzonych na organizmach mysich i ludzkich, które wykazują, że genetycznie uwarunkowany defekt bariery naskórkowej u chorych na AZS umożliwia łatwiejszą penetrację alergenów przez naskórek pacjenta, co z kolei zwiększa ryzyko rozmaitych reakcji podraż-

nienia, rozwoju reakcji zapalnych oraz uczulenia na alergeny zewnątrzpoходne. Najwięcej informacji w tym zakresie dotyczy defektu w odniesieniu do filagryny, warunkującego „nieszczelność” bariery i nieprawidłowości w tworzeniu naturalnego czynnika nawilżającego skórę (NMF: *Natural Moisturising Factor*)^[6]. Poza tym niedobór lipidów w przestrzeniach międzykomórkowych oraz ich nieprawidłowy skład (zawartość poszczególnych składników lipidowych: cholesterol, kwasy tłuszczowe, ceramidy) nasila przez naskórkową utratę wody, co prowadzi do powstawania mikro-ubytków w zakresie ciągłości bariery naskórkowej. Zaburzenia w zakresie bariery naskórkowej prowadzą do rozwoju stanu zapalnego skóry i ważnym elementem, o którym należy wspomnieć, jest też nieprawidłowy stosunek pomiędzy naskórkowymi proteazami oraz ich inhibitorami (można to określić jako „krok pośredni” w procesie stałego postępu w defekcie bariery naskórkowej w AZS)^[7].

Z klinicznego punktu widzenia aplikacja emolientu na zmienioną zapalnie skórę pacjenta bywa źle tolerowana. Dlatego, aby zapobiegać podrażnieniu skóry, zazwyczaj zaleca się włączenie leczenia przeciwzapalnego i emolientu. Można zatem twierdzić, że emolienty stanowią podstawę do jakichkolwiek działań terapeutycznych. Uzyskanie prawidłowego nawilżenia skóry wymaga zazwyczaj dwukrotnej aplikacji preparatu emolientowego zawierającego podłoże hydrofiliowe np. 5% mocznik^[8].

W zależności od początkowej kondycji skóry, jej poprawę można również uzyskać przy zastosowaniu podłoża lipofilnego. Rekomendowane są także preparaty barierowe, oliwki do kąpieli, żele do stosowania pod prysznicem, emulsje i roztwory micelarne poprawiające strukturę bariery naskórkowej.

Niestety koszty emolientów o dobrej charakterystyce medycznej są relatywnie

wysokie, co oczywiście jest czynnikiem ograniczającym ich szerokie stosowanie wśród pacjentów (wyjątkiem są przykładowo Finlandia i Szwajcaria, w przypadku których terapia emolientowa jest całkowicie refundowana). Dodatkowo, aby uzyskać oczekiwany efekt, należy stosować wystarczającą ilość preparatu (do 100 g na tydzień w przypadku małych dzieci, natomiast nawet do 500 g w przypadku osób dorosłych).

Stosowanie „zwykłych” preparatów olejowych w zamian za emolienty np. olejku kokosowego jest niewskazane, gdyż powoduje wysychanie skóry.

W aplikowaniu emolientu można posłużyć się znaną od wielu już lat metodą/zasadą „opuszki palca” (stosowanej w terapii miejscowej glikokortykosteroidami)^[9].

Składniki emolientów, które mogą powodować działania niepożądane:

- mocznik: może działać drażniąco i wpływać na funkcje nerek, dlatego preparaty zawierające mocznik nie są wskazane w grupie chorych z niewydolnością nerek. Należy również wybierać odpowiednie, bezpieczne stężenia mocznika w zalecanych emolientach, zwłaszcza w przypadku dzieci^[10],
- glikol propylenowy: może powodować podrażnienia u dzieci poniżej 2 r.ż. i nie powinien być stosowany u małych dzieci z powodu możliwego działania toksycznego^[10],
- białka alergiczne, takie jak alergeny orzeszków ziemnych^[11] lub kolodionowych form owsa^[12], gdyż mogą zwiększać ryzyko rozwoju uczulenia. Jedynie emolienty pozbawione alergenów białkowych i haptenu znanych jako przyczyny alergii kontaktowej (np. lanolina, metylizotiazolina) powinny być zalecane w terapii u dzieci, szczególnie w okresie do 2 r.ż.,
- tanina lub ichtamol (sulfonian bituminy) mogą być zalecane jako dodatek do leczenia podstawowego, zwłaszcza

w przypadku łagodnego przebiegu choroby lub gdy miejscowe glikokortykosteroidy nie mogą być stosowane (np. kortykofobia)^[13]. Stosowanie jedynie emolientów, bez leków przeciwzapalnych (w przypadku stanu zapalnego skóry), może w istotny sposób zwiększać ryzyko rozwoju infekcji bakteryjnych lub wirusowych u chorych na AZS, których predyspozycja do tego typu zakażeń jest doskonale znana^[14].

Emolienty „plus”

Na przestrzeni ostatnich lat na rynku się wiele nowoczesnych emolientów, zawierających w swoim składzie aktywne składniki, które nie spełniają definicji i w sumie nie wymagają spełnienia definicji oraz licencji koniecznej w przypadku leków miejscowych. Produkty tego typu zawierają przykładowo saponiny, flawonoidy i ryboflawiny pochodzące z ekstraktów bezbiałkowej frakcji owsa lub też lizaty bakteryjne uzyskane m.in. z *Aquaphilus dolomiae* lub *Vitreoscilla filiformis*^[15]. Wspomniane lizaty zarówno poprawiają stan kliniczny skóry atopowej, jak też wpływają na mikrobiom skóry pacjentów^[16,17]. Wiedza w zakresie mechanizmu działania tego typu emolientów oraz ich możliwości, jest coraz bogatsza^[18,19,20].

Dowody na skuteczność emolientów

Istnieje dobrze udokumentowana baza danych doświadczalnych świadcząca o poprawie bariery naskórkowej oraz ograniczeniu wrażliwości na czynniki drażniące w odniesieniu do suchej skóry u chorych na AZS^[21].

W przypadku łagodnego lub średnio nasilonego procesu chorobowego stosowanie emolientu jako jedyne postępowanie terapeutyczne może spowodować poprawę stanu klinicznego u chorych na AZS^[22].

Wczesne wprowadzenie terapii emolientowej u noworodków obciążonych genetycznie atopią może zredukować ryzyko rozwoju objawów AZS^[4,5].

W tym przypadku konieczne są dalsze badania na większej populacji noworodków oraz długoterminowe badania obserwacyjne (prospektywne).

Ograniczenie konieczności stosowania miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych dzięki terapii emolientowej:

1. Badania krótko-terminowe (3-6 tygodni)

Opublikowano kilka badań w populacji pediatrycznej^[23,24] oraz jedno w populacji mieszanej (dzieci i dorośli)^[25], które udokumentowały działanie ograniczające konieczność stosowania miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych u chorych na AZS, stosujących terapię emolientową.

2. Długoterminowa terapia podtrzymująca

Terapią podtrzymującą stabilnego stanu klinicznego chorego na AZS można kontrolować proces chorobowy w zróżnicowanych systemach terapeutycznych (np. po uzyskaniu remisji w efekcie miejscowego leczenia glikokortykosteroidami). Dotyczy to zarówno pacjentów dorosłych, jak i dzieci^[26,27].

Generalne zalecenia

- Emolienty powinny być zalecane pacjentom w odpowiednio dobranych ilościach, a ich stosowanie (częstotliwość aplikacji) uzależnione od stanu klinicznego pacjenta.
- Dla dorosłych pacjentów minimalna ilość to 250 g emolientu na tydzień.
- Bardzo istotne znaczenie ma rodzaj emolientu, który dobieramy w zależności od nasilenia procesu chorobowego i charakterystyki zmian skórnych.
- W okresie zimowym zaleca się stosowanie emolientów o większej zawartości lipidów.
- Właściwe stosowanie emolientów ogranicza konieczność aplikacji miejscowych pre-

paratów glikokortykosteroidowych zarówno w terapii krótko-, jak i długoterminowej.

- W niektórych sytuacjach klinicznych należy wybierać emolienty typu SOS (w postaci aerozolu), gdyż sączące zmiany zapalne skóry wymagają takiego właśnie podłoża.
- W niektórych przypadkach konieczne jest ograniczenie nasilenia stanu zapalnego skóry przed zastosowaniem emolientu. Należy zwrócić uwagę, że emolienty różnią się pomiędzy sobą i wskazane są do stosowania w ostrym, podostrym i łagodnym stanie zapalnym skóry, jak też w obrębie skóry pozornie zdrowej.
- W celu osiągnięcia wymaganego efektu poprawy stanu klinicznego chorych, stosowanie emolientów powinno być regularne.

Na koniec warto podkreślić, że emolienty są stosowane w bardzo wielu jednostkach chorobowych w dermatologii. Są to rozmaite dermatozy przebiegające z suchością i świądem skóry np. łuszczyca, dermatozy z kręgu zaburzeń rogowacenia, ale też pokrzywka, której charakterystyczną cechą jest nasilony świąd skóry. Odruch drapania spowodowany uczuciem świądu prowadzi do uszkodzenia ciągłości naskórka, co zwiększa ryzyko wystąpienia wszelkich nadkażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych. Ograniczając zatem świąd skóry i zmniejszając lub nawet eliminując odruch drapania w sytuacjach ostrego zapalenia skóry, lub w innych sytuacjach warunkujących nasilenie tego nadal nie do końca poznanego odruchu (nadwrażliwość centralna i obwodowa), jesteśmy w stanie zmniejszyć ryzyko rozwoju wspomnianych nadkażeń. Nadkażenia powodują nie tylko problemy związane ze wzmożoną ekspozycją na patogen, ale także nasilają świąd skóry, zamykając w ten sposób „zakłęte koło” pomiędzy stanem zapalnym skóry i stanem zapalnym w przebiegu rozmaitych dermatoz. Cel ograniczenia świądu skóry jest oczywiście trudny do osiągnięcia,

ale niektóre emolienty w połączeniu z leczeniem miejscowym są w stanie pomóc w terapii, oczywiście pod warunkiem prawidłowego doboru emolientu.

Zmieniło się aktualne spojrzenie na terapię emolientową, a lista dermatoz, w przypadku których należy rozważyć ich zastosowanie, stale się wydłuża. Aby udokumentować założenia stosowania terapii emolientowej w innych niż klasyczne wskazania kliniczne, konieczne są dobrze zaplanowane badania.

Piśmiennictwo:

1. Szczapa J., Borszewska-Kornacka M., Czarencka-Operacz M. i wsp. Stanowisko grupy ekspertów dotyczące pielęgnacji skóry u noworodka i małego dziecka. *Postępy Dermatol.* 2 (18) 2012: 70-76.
2. Br J Dermatol. 2017 Nov;177(5):1256-1271. doi: 10.1111/bjd.15602. Epub 2017 Oct.
3. Juliana Dumet Fernandes 1 Maria Cecilia Rivitti Machado 2 Zilda Najjar Prado de Oliveira 3 Children and newborn skin care and prevention . *An Bras Dermatol.* 2011;86(1):102-10.
4. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2014;134(4):818-23. Epub 2014/10/06.
5. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2014;134(4):824-30 e6. Epub 2014/10/06.
6. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38(4):441-6.
7. Briot A, Deraison C, Lacroix M, Bonnart C, Robin A, Besson C, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med.* 2009;206(5):1135-47.
8. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2010;30(3):351-68. Epub 2010/07/31.

9. Wollenberg A, Schnopp C. Evolution of conventional therapy in atopic dermatitis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2010;30(3):351-68. Epub 2010/07/31.
10. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(5):729-47. Epub 2016/03/24.
11. Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J, Avon Longitudinal Study of P, Children Study T. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *The New England journal of medicine*. 2003;348(11):977-85.
12. Boussault P, Léauté-Labreze C, Saubusse E, Maurice-Tison S, Perromat M, Roul S, et al. Oat sensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy*. 2007;62:1251-6.
13. Boyd AS. Ichthammol revisited. *International journal of dermatology*. 2010;49(7):757-60. Epub 2010/07/14.
14. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2003;112(4):667-74. Epub 2003/10/18.
15. Mandeau A, Aries MF, Boe JF, Brenk M, Crebassa-Trigueros V, Vaissiere C, et al. Rhealba(R) oat plantlet extract: evidence of protein-free content and assessment of regulatory activity on immune inflammatory mediators. *Planta medica*. 2011;77(9):900-6. Epub 2011/01/18.
16. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2008;159:1357-63.
17. Bianchi P, Theunis J, Casas C, Villeneuve C, Patrizi A, Phulpin C, et al. Effects of a New Emollient-Based Treatment on Skin Microflora Balance and Barrier Function in Children with Mild Atopic Dermatitis. *Pediatric dermatology*. 2016;33(2):165-71. Epub 2016/03/24.
18. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissiere C, Delga H, Caruana A, Leveque M, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2016;9:421-34. Epub 2016/11/24.
19. Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, Fanchon C, Martin R, Rousset F, et al. A new *Vitreoscilla filiformis* extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2013;6:191-6. Epub 2013/09/17.
20. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, Girolomoni G. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *European journal of dermatology : EJD*. 2017;27(3):317-8. Epub 2017/04/18. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans.
21. Boralevi F, Saint Aroman M, Delarue A, Raudsepp H, Kaszuba A, Bylaite M, et al. Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(11):1456-62. Epub 2013/11/26.
22. Angelova-Fischer I, Neufang G, Jung K, Fischer TW, Zillikens D. A randomized, investigator-blinded efficacy assessment study of stand-alone emollient use in mild to moderately severe atopic dermatitis flares. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28 Suppl 3:9-15. Epub 2014/04/08.
23. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F, Study Investigators G. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology*. 2007;214(1):61-7.
24. Szczepanowska J, Reich A, Szepietowski JC. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatric Allergy Immunol*. 2008;19(7):614-8.
25. Eberlein B, Eicke C, Reinhardt HW, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2008;22(1):73-82.
26. Akerström U, Reitamo S, Langeland T, Berg M, Rustad L, Korhonen L, et al. Comparison of Moisturizing Creams for the Prevention of Atopic Dermatitis Relapse: A Randomized Double-blind Controlled Multicentre Clinical Trial. *Acta dermato-venereologica*. 2015;95(5):587-92.
27. Mengeaud V, Phulpin C, Bacquey A, Boralevi F, Schmitt AM, Taieb A. An innovative oat-based sterile emollient cream in the maintenance therapy of childhood atopic dermatitis. *Pediatric dermatology*. 2015;32(2):208-15. Epub 2014/12/23.