

PRACA SPECJALNA

Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej.

Część II. Leczenie ogólne oraz nowe metody terapeutyczne

Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part II. Systemic treatment and new therapeutic methods

Roman J. Nowicki¹, Magdalena Trzeciak¹, Maciej Kaczmarski², Aleksandra Wilkowska¹, Magdalena Czarnecka-Operacz³, Cezary Kowalewski⁴, Lidia Rudnicka⁵, Marek Kulus⁶, Agnieszka Mastalerz-Migas⁷, Jarosław Peregud-Pogorzelski⁸, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło¹, Radosław Śpiewak⁹, Zygmunt Adamski³, Joanna Czuwara⁵, Monika Kapińska-Mrowiecka¹⁰, Andrzej Kaszuba¹¹, Dorota Krasowska¹², Beata Kręcisz¹³, Joanna Narbutt¹¹, Sławomir Majewski¹⁴, Adam Reich¹⁵, Zbigniew Samochocki⁵, Jacek Szepietowski¹⁶, Katarzyna Woźniak⁴

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

²Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

³Katedra i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Polska

⁴Klinika Dermatologii i Immunodermatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

⁵Katedra i Klinika Dermatologiczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

⁶Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

⁷Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

⁸Klinika Pediatrii i Onkologii Dziecięcej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska

⁹Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie, Polska

¹⁰Oddział Dermatologii, Szpital Specjalistyczny im. S. Żeromskiego w Krakowie, Polska

¹¹Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

¹²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

¹³Klinika Dermatologii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹⁴Klinika Dermatologii i Wenerologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

¹⁵Zakład i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, Polska

¹⁶Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

STRESZCZENIE

Terapia atopowego zapalenia skóry powinna skutecznie eliminować kliniczne objawy choroby, zapobiegać zaostrzeniom i powikłaniom oraz poprawiać jakość życia pacjentów. W przypadku atopowego zapalenia skóry o ciężkim przebiegu i przy braku poprawy po leczeniu miejscowym zaleca się rozważenie włączenia terapii ogólnej. Pacjenci wymagają częstych konsultacji wielospecjalistycznych, a niekiedy hospitalizacji. W leczeniu atopowego zapalenia skóry nie zaleca się akupunktury, akupresury, biorezonansu, homeopatii oraz ziół chińskich.

SŁOWA KLUCZOWE

atopowe zapalenie skóry, leki immunosupresyjne, leczenie biologiczne, dupilumab, swoista immunoterapia alergenowa, probiotyki, terapia alternatywna.

ABSTRACT

The treatment goal in atopic dermatitis is eliminating clinical symptoms of the disease, preventing exacerbations and complications, as well as improving patients' quality of life. In cases of severe atopic dermatitis and lack of response it is recommended to introduce systemic therapy. Patients often require multi-specialist consultations, and occasionally hospitalization. It is not recommended to use acupuncture, acupressure, bioresonance, homeopathy, or Chinese herbs in the treatment of atopic dermatitis.

KEY WORDS

atopic dermatitis, immunosuppressive drugs, biological treatment, dupilumab, allergen-specific immunotherapy, probiotics, alternative therapy.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Roman J. Nowicki, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, tel.: +48 58 584 40 10,
e-mail: rnowicki@gumed.edu.pl

WPROWADZENIE

W przypadku atopowego zapalenia skóry (AZS) o ciężkim przebiegu i przy braku poprawy po leczeniu miejscowym zaleca się rozważenie włączenia cyklosporyny A (CyA) lub dupilumabu, metotreksatu (MTX), azatiopryny (AZA), mykofenolanu mofetylu (MMF), glikokortykosteroidów (GKS) [1–10].

Przed włączeniem leków immunosupresyjnych należy:

- potwierdzić rozpoznanie AZS,
- wykluczyć:
 - czynniki zaostrzające chorobę,
 - możliwość infekcji,
 - choroby towarzyszące,
 - wyprysk kontaktowy.

Cyklosporyna A (CyA) jest rekomendowana jako lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u dorosłych. Zastosowanie jej u dzieci i młodzieży z AZS powinno być rozważone przez lekarza z odpowiednim doświadczeniem i tylko w ciężkich przypadkach. Zalecenia dotyczące stosowania leku u dzieci opierają się na wynikach pojedynczych badań kohortowych i pojedynczych badaniach kontrolowanych z randomizacją (wskazania *off-label*, pozarejestryjne) [3, 11, 12]. Cyklosporyna A zmniejsza stan zapalny, powierzchnię zmian chorobowych, nasilenie świądu oraz poprawia jakość snu. Początkowa zalecana dawka leku wynosi 5 mg/kg m.c./dobę w dwóch dawkach, z redukcją o 0,5–1 mg/kg m.c./dobę co 2 tygodnie, gdy skuteczność kliniczna zostanie osiągnięta. Korzystny efekt działania CyA objawiający się zmniejszeniem świądu i stanu zapalnego skóry obserwuje się już w czasie 2–6 tygodni od włączenia leczenia [3, 11, 12]. Zaleca się podawanie CyA w cyklach trwających średnio 12 tygodni. Odstawienie leku wiąże się z ryzykiem nawrotu zmian skórnych w czasie do kilkunastu tygodni od zakończenia leczenia, jednak ocenia się, że skóra pacjentów po terapii nie wraca do stanu sprzed leczenia CyA [11, 12]. Zmniejszenie dawki należy rozważyć w zależności od skuteczności klinicznej. W wybranych przypadkach może być wskazane długotrwałe leczenie najmniejszą klinicznie skuteczną dawką [3]. Lek można podawać też w terapii ciągłej długoterminowej. Czas leczenia CyA zależy od klinicznej skuteczności i tolerancji leku, jednak nie powinien przekraczać 2 lat. Terapii musi towarzyszyć staranne monitorowanie pacjentów pod kątem możliwych poważnych działań niepożądanych. Chociaż wielu pacjentów toleruje znacznie dłuższe niż 2-letnie leczenie małą dawką CyA, po 2 latach stosowania tego leku należy spróbować zaprzestania leczenia lub zmiany na inny lek podawany ogólnie [3]. U niektórych pacjentów skuteczna jest tzw. terapia weekendowa, która umożliwia zmniejszenie dawki skumulowanej. Wskazane

jest dokładne monitorowanie pacjentów. Częste działania niepożądane CyA (np. nefrotoksyczność, nadciśnienie) przemawiają przeciwko długoterminowemu leczeniu AZS tym lekiem. Sugeruje się interwały 3–6 miesięcy [3].

Mimo niewątpliwej skuteczności CyA w leczeniu AZS stosowanie tego leku wiąże się z ryzykiem poważnych działań niepożądanych. Większość objawów ubocznych pojawiających się w trakcie terapii ustępuje po odstawieniu leku. Aby im zapobiec lub zmniejszyć ryzyko ich wystąpienia, rekomendowane jest ściśle monitorowanie leczenia. Chorzy przyjmujący lek powinni mieć regularnie badane ciśnienie tętnicze i parametry wydolności nerek. Ryzyko działania nefrotoksycznego wzrasta, gdy dawka leku przekracza 5 mg/kg m.c./dobę, przy utrzymujących się podwyższonych wartościach kreatyniny, a także u osób starszych. Do trwałego uszkodzenia nerek (tubulopatia, waskulopatia) może dojść u osób przyjmujących CyA w sposób ciągły powyżej 2 lat [12]. W krótkotrwałej i przerywanej terapii CyA zaburzenie funkcjonowania nerek jest zwykle przejściowe. U dzieci ryzyko działania nefrotoksycznego jest mniejsze niż u dorosłych. Rzadziej występujące działania niepożądane w czasie leczenia CyA obejmują objawy neurologiczne, takie jak bóle głowy, drgawki, parestezje, a także zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, infekcje, przerost dziąseł, nadmierne owłosienie, hiperlipidemię, zaburzenia stężenia elektrolitów. Ponadto zwiększone jest ryzyko rozwoju nowotworów skóry i rozrostów limfoproliferacyjnych. Oznaczanie stężenia CyA we krwi w czasie terapii tym lekiem nie jest wymagane, gdyż stężenie CyA w niewielkim stopniu koreluje z jej skutecznością i toksycznością.

Pomimo braku dowodów klinicznych zaleca się odstawienie CyA 2 tygodnie przed planowanym szczepieniem i jej ponowne włączenie 4–6 tygodni po szczepieniu [2, 3]. Podczas terapii CyA powinna być stosowana skuteczna ochrona przed UV.

Dupilumab jest antagonistą podjednostki α receptora dla IL-4/IL-13 i pierwszym na świecie lekiem biologicznym zarejestrowanym do leczenia umiarkowanego oraz ciężkiego AZS, które nie jest adekwatnie kontrolowane przez zalecane leczenie miejscowe lub leczenie to nie jest wskazane.

Dupilumab może być zastosowany jako lek drugiego wyboru w ciężkiej postaci AZS po pierwszym niepowodzeniu terapii ogólnej. Lek może być aplikowany z miejscowymi glikokortykosteroidami (GKS) lub bez. Wyniki badań klinicznych wykazały jego statystycznie istotną skuteczność kliniczną w zakresie poprawy objawów chorobowych mierzonych skalą EASI (75%) i IGA oraz poprawę o ≥ 4 pkt wyniku oceny świądu wg skali numerycznej (*Numeric Rating Scale* – NRS) w porównaniu z grupą kontrolną stosującą placebo. Stwierdzono zmniejszenie

zaburzeń snu i poprawę jakości życia oraz dobrą tolerancję leku. Najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi były miejscowy odczyn po podskórnym podaniu leku oraz zapalenie spojówek. Lek charakteryzował się wysokim profilem bezpieczeństwa oraz brakiem toksyczności zależnej od dawki. Dupilumab podaje się w schemacie: 600 mg w dwóch wstrzyknięciach po 300 mg, a następnie 300 mg s.c. co 2 tygodnie. Dostępne są dane wskazujące na jego długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo [13–15].

Doustne glikokortykosteroidy (GKS) dopuszczone są do leczenia AZS z ograniczeniem, głównie u pacjentów dorosłych, na czas do 1 tygodnia, w ściśle wyselekcjonowanych przypadkach, w zaostrzeniu choroby [2, 3]. Nie należy przekraczać ekwiwalentu 0,5 mg prednizonu/kg m.c. [3]. W codziennej praktyce (odmiennie niż w publikowanych wynikach badań klinicznych) najczęstszymi przyczynami zaprzestania leczenia doustnymi GKS są: działania niepożądane, brak efektywności leczenia, brak współpracy ze strony pacjenta lub zaniechanie terapii przez pacjenta po uzyskaniu poprawy stanu klinicznego. W 10-letnich badaniach obserwacyjnych pacjentów z AZS w Holandii najmniej działań niepożądanych stwierdzono podczas leczenia doustnymi GKS (5%), MMF (22%) i CyA (24%). Więcej działań niepożądanych obserwowano po leczeniu AZA (38%) i MTX (41%) – były to głównie działania ze strony przewodu pokarmowego. Leczenie nie było efektywne w 15% przypadków stosowania CyA i AZA, w 20% – doustnych GKS, w 44% – MMF i w 65% – MTX [16].

Metotreksat, AZA i MMF mogą być zastosowane ze wskazań pozarejestrycyjnych (*off-label*) u pacjentów z AZS, jeżeli CyA jest nieefektywna lub są przeciwwskazania do jej stosowania [3].

Metotreksat (MTX) jest zalecany w ciężkich postaciach AZS opornych na inne metody leczenia. Podkreśla się, że jest on po CyA drugim co do częstości lekiem stosowanym w terapii ciężkich postaci AZS. W piśmiennictwie można znaleźć wiele doniesień na temat bezpieczeństwa i skuteczności MTX w AZS. Badania te dotyczą najczęściej osób dorosłych. Istnieją też pojedyncze doniesienia na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MTX u dzieci [16–19].

Obecnie zaleca się MTX w leczeniu AZS u dorosłych w dawkach podobnych jak w leczeniu łuszczycy, tj. 10–20 mg tygodniowo. Lek można stosować w jednej dawce raz w tygodniu, ale częściej aplikuje się go w trzech dawkach 2,5–7,5 mg co 12 godzin raz w tygodniu [17–19]. Inni autorzy zalecają stosowanie MTX w dawce 7,5–25 mg tygodniowo u osób dorosłych i 0,2–0,7 mg/kg m.c. tygodniowo u dzieci [17]. Leczenie jest zwykle dobrze tolerowane, ale należy pamiętać o możliwości wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Uważa się, że częstość

i nasilenie działań niepożądanych mają związek z wielkością dawki. Działania niepożądane zgłaszane były głównie po zastosowaniu dużych dawek MTX. Wśród częściej występujących działań niepożądanych wymienia się: hepatotoksyczność, supresję szpiku, zwłóknienie płuc oraz niewydolność nerek. Metotreksat jest teratogeny – kobiety i mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego przez 6 miesięcy po jego zakończeniu [16–19].

Azatiopryna (AZA) jest stosowana *off-label* w leczeniu ciężkich postaci AZS u dorosłych opornych na inne metody leczenia, tj. jeśli CyA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Azatiopryna może być również stosowana (*off-label*) u dzieci [3]. Dokładny mechanizm działania AZA w AZS nie został dotychczas poznany. Badania *in vitro* sugerują, że lek ten ma supresyjny i toksyczny wpływ na komórki Langerhansa. Podkreśla się, że AZA jest bardzo skuteczna w leczeniu AZS, jednak ze względu na mechanizm działania efekt terapeutyczny może pojawić się z opóźnieniem. U części chorych pełny efekt terapeutyczny osiągnięty jest nawet po 12 tygodniach i później.

Zaleca się stosowanie AZA w dawce 1–3 mg/kg m.c./dobę. Przed rozpoczęciem leczenia powinno się oznaczyć aktywność metylotransferazy tiopurynowej (*thiopurine methyltransferase* – TPMT), enzymu biorącego udział w metabolizmie 6-merkaptopuryny, gdyż u osób z wrodzonym niedoborem tego enzymu może dochodzić do zwiększonej mielosupresji [3]. Mutacje genu TPMT mogą wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia AZA. Oznaczenie aktywności TPMT pozwala na dostosowanie indywidualnej dawki dla pacjenta i zmniejsza ryzyko uszkodzenia szpiku [20–26]. Pojedynczy autorzy stosowali lek w ciężkich przypadkach AZS u dzieci i wykazali, że jest on skuteczny. Nie obserwowano toksycznego działania na szpik [24, 25]. Stwierdzono też, że AZA nie tylko wpływa na poprawę stanu klinicznego, lecz także obniża stężenie całkowitych IgE u dzieci i młodzieży z AZS [26].

Azatiopryna powoduje liczne działania niepożądane. Do najczęściej obserwowanych należą uszkodzenie szpiku oraz zaburzenia układu immunologicznego. Obserwuje się także zaburzenia naczyniowe (zapalenie naczyń), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty) oraz zaburzenia czynności wątroby. Dlatego w trakcie leczenia konieczne jest monitorowanie transaminaz i morfologii krwi. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego w pierwszych 8 tygodniach leczenia kontrolę morfologii powinno się przeprowadzać raz na tydzień. W późniejszym okresie częstość wykonywania badań można zmniejszyć do jednego badania na miesiąc, a następnie na 3 miesiące. W przypadku wystąpienia leukopenii lub trombocytopenii, a także innych działań niepożądanych dawkę leku należy zmniejszyć.

Podczas stosowania AZA pacjenci nie powinni być szczepieni szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje. Ze względu na działanie teratogenne nie należy stosować AZA w czasie ciąży. Leku nie powinny też przyjmować kobiety karmiące piersią. Azatiopryny nie należy łączyć z UV – powinno się stosować skuteczną ochronę przeciwsłoneczną [3, 26].

Mykofenolan mofetylu może być stosowany (*off-label*) w leczeniu dorosłych z AZS w dawce do 3 g/dobę, jeżeli CyA jest nieskuteczna lub przeciwwskazana. Lek może być wykorzystywany w terapii dzieci i młodzieży z AZS. Mykofenolan mofetylu jest teratogeny – mężczyźni i kobiety muszą stosować skuteczną antykoncepcję [3].

LEKI PRZECIWHISTAMINOWE

Nie ma wystarczających dowodów, aby do leczenia świądu w AZS stosować leki przeciwhistaminowe (LP) I i II generacji. Leki przeciwhistaminowe I generacji mogą hamować aktywność histaminy w podkorowych ośrodkach ośrodkowego układu nerwowego, wywierając działanie przeciwswiądowe i sedatywne, co jest korzystne u pacjentów z AZS, u których występują trudności w zasypianiu i zaburzenia snu. Leki przeciwhistaminowe II generacji są przydatne zwłaszcza u chorych z AZS z towarzyszącym zapaleniem spojówek lub alergicznym nieżytem nosa [3]. Większa specyficzność wiązania do receptora histaminowego H1, dłuższy okres półtrwania oraz hydrofilowa budowa LP II generacji przyczyniły się do zwiększenia skuteczności działania i poprawy bezpieczeństwa stosowania LP II generacji [7, 27].

SWOISTA IMMUNOTERAPIA ALERGENOWA

Swoista immunoterapia alergenowa (SITA) jest jedyną metodą przyczynowego leczenia chorych na AZS. Wskazaniem do SITA u chorych na AZS jest niewystarczająca odpowiedź na dotychczasowe leczenie z potwierdzonym uczuleniem na alergeny powietrzno pochodne zależne od immunoglobuliny E (IgE) [3, 28–31]. Swoista immunoterapia alergenowa w AZS cechuje się dużą skutecznością kliniczną u chorych z objawami uczulenia na alergeny powietrzno pochodne całoroczne i sezonowe, szczególnie u pacjentów uczulonych na jedną grupę alergenów [3, 31]. Dotychczas najlepiej potwierdzone są efekty kliniczne przy zastosowaniu SITA u pacjentów uczulonych na roztocze kurzu domowego i pyłki roślin [30, 31]. Nie ma przeciwwskazań do odczulania pacjentów z AZS i ze współistniejącymi innymi chorobami atopowymi, takimi jak alergiczny nieżyt nosa i łagodna astma oskrzelowa [3, 31]. O skuteczności SITA decyduje prawidłowa kwalifikacja pacjentów, odpowiedni dobór składu szczepionki i właściwe prowadzenie terapii. Skład szczepionek po-

winien być opracowany na podstawie wyników szczegółowego badania podmiotowego, przedmiotowego oraz rzetelnej diagnostyki alergologicznej obejmującej m.in. wykonanie skórnych testów punktowych i oznaczenie asIgE w surowicy. Właściwy dobór składu szczepionek i kolejności ich podawania w przypadku chorych na AZS z alergią wieloważną decyduje o powodzeniu SITA. Przy planowaniu SITA u chorych na AZS diagnostyka alergologiczna nie powinna się ograniczać do wykonania skórnych testów punktowych, lecz należy ją uzupełnić oznaczeniami poziomu asIgE dla odpowiednich alergenów przy zastosowaniu jak najnowszych metod diagnostyki, np. komponentowej [29–31].

Objawy niepożądane występują głównie w fazie indukcji SITA i mają charakter łagodny oraz przejściowy. Najczęściej pojawia się rumień i obrzęk skóry w miejscu podania szczepionki. Reakcje ogólne są rzadsze i mają charakter reakcji ogniskowych odległych od miejsca podania alergenu lub objawów ogólnych. Obserwuje się zaostrenie nieżytu nosa lub astmy, wystąpienie świądu skóry i pokrzywki. Rzadziej zgłaszane są objawy nieswoiste, takie jak podwyższona temperatura, ból głowy, zawroty, osłabienie, męczliwość mięśni. W pojedynczych przypadkach może wystąpić spadek ciśnienia tętniczego, obrzęk krtani, a nawet wstrząs anafilaktyczny. Zazwyczaj objawy niepożądane SITA mają charakter łagodny i przemijający, dotyczą przede wszystkim skóry. Jednak stosując SITA, musimy być zawsze przygotowani na interwencję farmakologiczną i dysponować zabezpieczeniem anestezyjologicznym [31]. Swoista immunoterapia alergenowa powinna być prowadzona systematycznie przynajmniej przez 4–5 lat przez lekarza specjalistę, konieczne jest spełnienie warunków bezpieczeństwa z uwzględnieniem możliwości wystąpienia reakcji niepożądanych [30, 31].

PROBIOTYKI

Probiotyki badano pod kątem możliwości zastosowania w leczeniu AZS. Uzasadnieniem stosowania probiotyków jest indukowanie przez zawarte w nich bakterie odpowiedzi immunologicznej typu Th1 zamiast Th2, co powoduje hamowanie produkcji przeciwciał IgE. Niektóre doniesienia wykazują ograniczoną korzyść ze stosowania probiotyków w zapobieganiu i leczeniu AZS. Badania w tym zakresie przyniosły sprzeczne wyniki i wymagają potwierdzenia [32–36].

LECZENIE ALTERNATYWNE

Można wziąć pod uwagę balneoterapię wodą termalną w leczeniu łagodnej do umiarkowanej postaci AZS. Wyniki badań kohortowych wskazują, że balneoterapia wodą termalną w połączeniu z fototerapią lub bez fotote-

rapii może być skuteczna w łagodnym do umiarkowanego AZS [3, 37].

Nie ma dowodów na skuteczność akupunktury, akupresury, biorezonansu, ziół chińskich, homeopatii oraz masażu lub aromaterapii w leczeniu AZS [3]. Obserwuje się natomiast ryzyko rozwoju wtórnej alergii kontaktowej, np. po aplikacji olejku lawendowego, który zawiera do 40% linalolu [38, 39]. W leczeniu AZS nie zaleca się akupunktury i akupresury, biorezonansu, homeopatii oraz ziół chińskich [3].

NOWE METODY TERAPII

Inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4) do stosowania miejscowego w terapii AZS od 2016 roku jest dostępny jedynie w USA. W badaniach klinicznych u dzieci powyżej 2. roku życia z łagodnym i umiarkowanym AZS po zastosowaniu krisaborolu 2 razy dziennie przez 4 tygodnie uzyskano redukcję zmian chorobowych w skali IGA oraz istotną redukcję świądu już po 2 dniach leczenia. Wyniki badań trwających 48 tygodni potwierdziły jego skuteczność i bezpieczeństwo. Działaniami niepożądanymi tego leku były ból i infekcje w miejscu aplikacji [40–42].

Obecnie w fazie badań klinicznych znajduje się wiele nowych leków do terapii AZS, w tym leki biologiczne, antagoniści fosfodiesterazy 4 (PDE4) oraz inhibitory kinaz białkowych JAK [43–46]. Przyszłością terapii AZS wydaje się medycyna personalizowana (zindywidualizowana). Na podstawie oznaczeń biomarkerów specyficznych dla poszczególnych endotypów choroby możliwa będzie kwalifikacja pacjentów do odpowiednich grup terapeutycznych i wdrożenie skutecznego leczenia celowanego [47].

WNIOSKI

W leczeniu chorych na AZS istotną rolę odgrywają doświadczenie i ścisła współpraca z pacjentem i/lub jego rodzicami, edukacja, profilaktyka, unikanie czynników zaostrzających chorobę, przywracanie zaburzonych funkcji bariery skórnej, opanowanie świądu skóry oraz eliminacja zmian zapalnych i zakażenia skóry. Pacjenci wymagają częstych konsultacji wielospecjalistycznych, a w ciężkich przypadkach hospitalizacji na oddziałach zajmujących się leczeniem tej choroby.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic

dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 729-47.

2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 657-82.
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 850-78.
4. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults. *European Academy of Allergology and Clinical immunology/PRACTALL consensus report. Allergy* 2006; 61: 969-87.
5. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 391-404.
6. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guideline 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.
7. Johnson BB, Franco AI, Beck LA, Prezzano JC. Treatment-resistant atopic dermatitis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2019; 12: 181-92.
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.
9. Simpson EL, Bruin-Weller M, Flohr C, et al. When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 623-33.
10. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4: 1-191.
11. Harper J, Ahmed I, Barclay G, et al. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 52-8.
12. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 606-19.
13. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 375: 2335-48.
14. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2287-303.
15. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol* 2018; 178: 1083-101.
16. Garritsen FM, Roekevisch E, van der Schaft J, et al. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1905-12.
17. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, et al. Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 351-6.

18. Schramm ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, et al. A randomized trial of methotrexate vs. azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 353-9.
19. Jenerowicz D, Silny W. Leczenie ogólne atopowego zapalenia skóry. In: *Atopowe zapalenie skóry*. Silny W (ed.). Termedia, Poznań 2012; 260-70.
20. Megitt SJ, Gray JC, Reynolds NI. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate to severe atopic eczema: double blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 839-46.
21. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002; 147: 324-30.
22. Patel AN, Langan SM, Batchelor JM. A randomized trial of methotrexate vs. azathioprine for severe atopic eczema: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2012; 166: 701-4.
23. Roekevisch E, Spuls PI, Keuster D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 429-38.
24. Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147: 308-15.
25. Caufield M, Tom WL. Oral azathiopryne for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 29-35.
26. Hon KL, Ching GK, Leung TF, et al. Efficacy and tolerability at 3 and 6 months following use of azathiopryne for recalcitrant atopic dermatitis in children and young adults. *J Dermatol Treat* 2009; 20: 141-5.
27. He A, Feldman SR, Fleischer AB Jr. An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79: 92-6.
28. Czarnecka-Operacz M, Silny W. Specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006; 14: 52-9.
29. Jutel M, Solarewicz-Madejek K, Węgrzyn A. Allergen-specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Adv Dermatol Allergol* 2011; 28: 389-95.
30. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Spezifische Immuntherapie bei der Behandlung von Patienten mit atopischer Dennatitis. Ergebnisse einer placebokontrollierten Doppelblindstudie. *Allergologie* 2006; 29: 171-83.
31. Silny W, Jenerowicz D. Immunoterapia swoista. In: *Atopowe zapalenie skóry*. Silny W (ed.). Termedia, Poznań 2012; 271-8.
32. Kim SO, Ah YM, Yu YM, et al. Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 217-26.
33. 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: 116e.
34. Li L, Han Z, Niu X, et al. Probiotic supplementation for prevention of atopic dermatitis in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20: 367-77.
35. Folster-Holst R, Muller F, Schnopp N, et al. Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1256-61.
36. Cuello-Garcia CA, Brożek JL, Fiocchi A, et al. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 952-61.
37. Farina S, Gisondi P, Zanoni M, et al. Balneotherapy for atopic dermatitis in children at Comano spa in Trentino, Italy. *J Dermatolog Treat* 2011; 22: 366-71.
38. Lee MS, Choi J, Posadzki P, Ernst E. Aromatherapy for health care: an overview of systematic reviews. *Maturitas* 2012; 71: 257-60.
39. Posadzki P, Alotaibi A, Ernst E. Adverse effects of aromatherapy: a systematic review of case reports and case series. *Int J Risk Saf Med* 2012; 24: 147-61.
40. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 1644-59.
41. Paller AS, Tom WL, Leibold MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 494-503.
42. Eichenfield LF, Call RS, Forsha DW, et al. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 641-9.
43. Zhong CS, Elmariah SB. Novel therapies in the treatment of atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2018; 37: 190-7.
44. Hon KL, Leung AKC, Leung TNH, Lee VWY. Investigational drugs for atopic dermatitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27: 637-47.
45. Chiricozzi A, Peroni D, Girolomoni G. Testing biologics and intracellular signaling inhibitors on pediatric atopic dermatitis: a stairway to modern therapeutic approaches. *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27: 699-707.
46. Edwards T, Patel NU, Blake A, et al. Insights into future therapeutics for atopic dermatitis. *Expert Opin Pharm* 2018; 19: 265-78.
47. Thijs JL, Strickland I, Bruijnzeel-Koomen CAFM, et al. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 730-7.