

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

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

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 Sokółowska-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

¹Department of Dermatology, Venereology, and Allergology, Medical University of Gdansk, Poland

²Department of Paediatrics, Paediatric Gastroenterology and Allergology, Medical University of Białystok, Poland

³Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poland

⁴Department of Dermatology and Immunodermatology, Medical University of Warsaw, Poland

⁵Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Poland

⁶Department of Paediatric Pneumology and Allergology, Medical University of Warsaw, Poland

⁷Department of Family Medicine, Medical University of Wrocław, Poland

⁸Department of Paediatrics and Paediatric Oncology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

⁹Department of Experimental Dermatology and Cosmetology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

¹⁰Dermatology Ward, Stefan Żeromski Specialist Hospital, Krakow, Poland

¹¹Department of Dermatology, Paediatric and Oncological Dermatology, Medical University of Lodz, Poland

¹²Department of Dermatology, Venereology and Paediatric Dermatology, Medical University, Lublin, Poland

¹³Department of Dermatology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

¹⁴Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Warsaw, Poland

¹⁵Department of Dermatology, University of Rzeszow, Poland

¹⁶Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Medical University of Wrocław, Poland

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 Pneumologii i Alergologii Wieków 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

**CORRESPONDING AUTHOR/
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

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.

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, biozonansu, homeopatii oraz ziół chińskich.

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

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, leki immunosupresyjne, leczenie biologiczne, dupilumab, swoista immunoterapia alergiczna, probiotyki, terapia alternatywna.

INTRODUCTION

In cases of severe atopic dermatitis (AD) and lack of response to topical treatment, it is recommended to consider administration of the following: cyclosporine A (CyA) or dupilumab, methotrexate (MTX), azathioprine (AZA), mycophenolate mofetil (MMF), glucocorticoids (GCs) [1-10].

Prior to administration of immunosuppressive treatment it is recommended to:

- confirm the diagnosis of AD;
- excluding:
 - disease-exacerbating factors,
 - possibility of infections,
 - comorbidities,
 - contact eczema.

Cyclosporine A (CyA) is recommended as the first-line drug in severe cases of chronic AD in adults. In children and youths its application should be considered only in severe AD cases by a physician with appropriate experience. Recommendations regarding the use of the drug in children are based on results of single cohort studies and individual randomized cohort studies (off-label recommendations) [3, 11, 12].

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

Cyclosporine A decreases inflammation, area of lesions, and pruritus intensity, as well as improves the quality of sleep. An initial recommended drug dose is 5 mg/kg body weight/day with a reduction of 0.5–1 mg/kg body weight/day every 2 weeks, when clinical efficacy has been reached. Beneficial effects of CyA include a decrease in pruritus and skin inflammation, and is observed already within 2–6 weeks of treatment introduction [3, 11, 12]. It is recommended to administer CyA in cycles that last 12 weeks on average. Discontinuation of the drug is associated with recurrence of skin lesions within several weeks since the discontinuation of the treatment, however, it is assessed that condition of patients' skin does not return to the same condition as before the CyA treatment [11, 12]. Dose decrease should be considered with regard to clinical efficacy. In some cases it may be recommended to opt for a long-term treatment with the lowest clinically effective dose [3]. The drug may also be administered in a long-term continuous therapy. CyA treatment duration depends on the clinical efficacy and drug tolerance, however, the treatment should not exceed 2 years and must be accompanied with thorough monitoring of possible serious adverse reactions. Despite the fact that many patients tolerate a much longer than 2 years therapy with a low CyA dose, after 2 years of the CyA therapy is should be attempted to discontinue the treatment or change the drug to another one that is administered generally [3]. In some patients a so-called weekend therapy is effective; it allows for decreasing an accumulative dose. A close monitoring of patients is recommended. Frequent adverse reactions of CyA (e.g. nephrotoxicity, hypertension) speak against the long-term AD treatment with CyA, and 3–6-month intervals are suggested [3].

Despite unquestionable efficacy of CyA in AD treatment, the use of this drug is associated with the risk of serious adverse reactions. Most of the side effects appear during the therapy, and subside after the drug is discontinued. In order to prevent them or decrease the risk for their appearance, it is recommended to monitor the treatment closely. Patients taking the drug should undergo regular exams with regard to arterial pressure and nephritic parameters. The risk for nephrotoxic activity increases when the drug dose exceeds 5 mg/kg body weight/day, increased creatinine values are maintained, and in the elderly. Kidneys may be permanently damaged (tubulopathy, vasculopathy) in individuals who take CyA continually for over 2 years [12]. In short-term intermittent CyA therapy, renal dysfunction is usually transient. The risk for occurrence of nephrotoxic activity is lower in children than in adults. Less common adverse reactions occurring during CyA therapy include neurological symptoms, such as headache,

kontrolowanych z randomizacją (wskazania *off-label*, pozarejestrycyjne) [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 rozważać 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 umożliwi 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 dzia-

convulsions, paraesthesia, as well as disorders of the gastrointestinal tract, infections, gingival hypertrophy, hypertrichosis, hyperlipidaemia, disorders in electrolyte levels, an increased risk for developing skin cancers and lymphoproliferative hyperplasia. Measurements of CyA blood concentration during the therapy with this drug is not required since CyA concentration correlated with efficacy and toxicity only in a slight degree.

Despite the lack of clinical proofs, it is recommended to discontinue CyA 2 weeks before planned vaccination, and start taking it again 4–6 weeks after the vaccination [2, 3]. During the CyA therapy, an effective UV protection should be used.

Dupilumab is an IL-4/IL-13 receptor α antagonist and the first biological drug in the world registered for treatment of moderate and severe AD, which is not adequately controlled by recommended topical treatment or when such treatment is not recommended.

Dupilumab may be used as the second-line treatment in severe AD after the first failure of general therapy. The drug may be used with or without local glucocorticosteroids (GCs). Clinical studies confirmed its statistically significant clinical efficacy with regard to improvements in disease symptoms measured with the use of EASI (75%) and IGA scoring systems, and an improvement with ≥ 4 points of pruritus evaluation according to Numeric Rating Scale (NRS) as compared with the placebo control group. A decrease in sleep disorders, an improvement in quality of life, and good drug tolerance were confirmed. The most commonly observed adverse events included: local reaction after subcutaneous drug administration, and conjunctivitis. A high safety profile of the drug and lack of dose-dependent toxicity were presented. The drug is administered according to the following scheme: 600 mg in two injections with 300 mg, and then 300 mg subcutaneously every 2 weeks. There is available data that indicates its long-term efficacy and safety [13–15].

Oral glucocorticosteroids (GCs) are allowed for AD treatment with a limitation, mainly in adult patients, to the period of 1 week, in rigidly selected cases, and in disease exacerbation periods [2, 3]. An equivalent of 0.5 mg of prednisone/kg body weight should not be exceeded [3]. In everyday practice (different from published clinical study results) the most common reasons for discontinuation of treatment involving oral GCs are: adverse reactions, lack of treatment efficacy, lack of patient's co-operation, or abandonment of treatment by the patient after improvements in clinical condition have been achieved. During 10-year observational studies of AD-patients in the Netherlands, the lowest number of adverse reactions was noted during the treatment of oral GCs

and unwanted side effects during CyA treatment include neurological symptoms, such as headache, dizziness, paresthesia, and also disorders of the digestive tract, infections, overgrowth of the oral cavity, excessive hair growth, hyperlipidemia, disorders of electrolyte levels. Moreover, increased risk of skin neoplasms and lymphoproliferative disorders. Monitoring of CyA concentration in the blood during therapy with this drug is not required, as the concentration of CyA in a small degree correlates with its efficacy and toxicity.

Despite the lack of clinical proofs, it is recommended to discontinue CyA 2 weeks before planned vaccination and start taking it again 4–6 weeks after the vaccination [2, 3]. During the CyA therapy, an effective UV protection should be used.

Dupilumab is an IL-4/IL-13 receptor α antagonist and the first biological drug in the world registered for treatment of moderate and severe AD, which is not adequately controlled by recommended topical treatment or when such treatment is not recommended.

Dupilumab may be used as the second-line treatment in severe AD after the first failure of general therapy. The drug may be used with or without local glucocorticosteroids (GCs). Clinical studies confirmed its statistically significant clinical efficacy with regard to improvements in disease symptoms measured with the use of EASI (75%) and IGA scoring systems, and an improvement with ≥ 4 points of pruritus evaluation according to Numeric Rating Scale (NRS) as compared with the placebo control group. A decrease in sleep disorders, an improvement in quality of life, and good drug tolerance were confirmed. The most commonly observed adverse events included: local reaction after subcutaneous drug administration, and conjunctivitis. A high safety profile of the drug and lack of dose-dependent toxicity were presented. The drug is administered according to the following scheme: 600 mg in two injections with 300 mg, and then 300 mg subcutaneously every 2 weeks. There is available data that indicates its long-term efficacy and safety [13–15].

Oral glucocorticosteroids (GCs) are allowed for AD treatment with a limitation, mainly in adult patients, to the period of 1 week, in rigidly selected cases, and in disease exacerbation periods [2, 3]. An equivalent of 0.5 mg of prednisone/kg body weight should not be exceeded [3]. In everyday practice (different from published clinical study results) the most common reasons for discontinuation of treatment involving oral GCs are: adverse reactions, lack of treatment efficacy, lack of patient's co-operation, or abandonment of treatment by the patient after improvements in clinical condition have been achieved. During 10-year observational studies of AD-patients in the Netherlands, the lowest number of adverse reactions was noted during the treatment of oral GCs

(5%), MMF (22%), and CyA (24%). More adverse reactions were observed after the treatment with AZA (38%) and MTX (41%) – these adverse reactions regarded the gastrointestinal track in most cases. Then, the treatment was not effective in 15% of CyA and AZA cases, 20% of oral GCs cases, 44% of MMF cases, and 65% of MTX cases [16].

Methotrexate, AZA, and MMF may be used off-label in AD-patients if CyA is ineffective or there exist contraindications for its use [3].

Methotrexate (MTX) is recommended for treatment of severe AD cases resistant to other treatment methods. It is highlighted that it is the second, after CyA, most frequently used drug in treatment of severe AD. Referenced literature included a number of reports on safety and efficacy of MTX in AD. The studies most often regard adults. There are also single reports on efficacy and safety of MTX usage in children [16–19].

Currently MTX is recommended in AD treatment in adults in doses similar to the ones used in treatment of psoriasis, i.e. 10–20 mg/week. The drug may be used in one dose once a week, but it is more often used in three doses of 2.5–7.5 mg every 12 hours once a week [17–19]. Other authors recommend to use MTX in the dose of 7.5–25 mg/week in adults, and 0.2–0.7 mg/kg/week in children [17]. The treatment is usually tolerated well, but it should be remembered that severe adverse reactions may occur. It is believed that frequency and intensity of adverse reactions is associated with the dose. Adverse reactions were reported mainly after the use of large MTX doses. More common ones included: hepatotoxicity, bone marrow suppression, pneumonocirrhosis, and renal insufficiency. Methotrexate is teratogenic – women and men should use effective contraception during the treatment and, according to SPC, for 6 months after its discontinuation [16–19].

Azathioprine (AZA) is used off-label in treatment of severe atopic dermatitis cases in adults resistant to other treatment methods, i.e. when CyA is non-effective or contraindicated. AZA may be also used off label in children [3]. A precise mechanism of AZA in AD has not been fully examined. *In vitro* studies suggest that AZA exerts suppressive and toxic influence on Langerhans cells. It is emphasized that AZA is really effective in AD treatment, however, due to AZA's mechanism, therapeutic effects of the drug may be delayed. In some patients, full therapeutic effects are reached even after 12 weeks or later.

It is recommended to use AZA in the dose of 1–3 mg/kg body weight/day. Prior to commencement of the treatment, thiopurine methyl transferase (TPMT) activity should be determined, since this enzyme participates in metabolism of 6-mercaptopurine, and in individuals with a congenital insufficiency of this en-

landii 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 pozarejestacyjnych (*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 osiągnąć jest nawet po 12 tygodniach i później.

zyme, an increased myelosuppression may occur [3]. Thiopurine methyl transferase gene mutations may influence the efficacy and safety of treatment with AZA. Measuring the TPMT level allows for adjusting an individual dose to the patient, and decreasing the risk of bone marrow damage [20–26]. Individual authors used the drugs in severe AD in children and showed that it was effective. Toxic influence exerted on the bone marrow was not observed [24, 25]. Furthermore, it was showed that AZA not only improves the clinical conditions, but also decreases the level of total IgE in children and youths with AD [26].

Azathioprine shows a number of adverse reactions. The most commonly observed include bone marrow damage and disorders of the immune system. Moreover, the following are also observed: vascular disorders (vasculitis), gastrointestinal disorders (nausea, emesis), and disorders involving the liver. Therefore, it is necessary to monitor transaminases and complete blood count during the treatment. According to the summary of product characteristics, within first 8 weeks of treatment, complete blood count examination should be performed once a week. During a later treatment period, the frequency of tests may be decreased to one test per month, and then, to one test per 3 months. In case the level of leucocytes or blood platelets drops below the normal limit, and in case other adverse reactions occur, the drug dose should be lowered.

While using AZA, patients should not be vaccinated with vaccines containing live microorganisms. Since AZA exhibits teratogenic activity, it should not be used during pregnancy. Furthermore, the drug should not be used during breastfeeding period. Azathioprine should not be combined with UV – an effective protection against UV should be used [3, 26].

Mycophenolate mofetil may be used off label in treatment of adults with AD in the dose of up to 3 g/day if CyA is ineffective or contraindicated. Mycophenolate mofetil may be used in treatment of children and youths with AD. Mycophenolate mofetil is teratogenic – men and women must use effective contraception [3].

ANTIHISTAMINES

There is no sufficient proof to use first- and second-generation antihistamines for treating pruritus in AD. First-generation antihistamines may inhibit histamine activity in subcortical regions of the central nervous system, and simultaneously exert anti-pruritic and sedative influence, what may be beneficial in case of patients with AD, who have problems with falling asleep and suffer from sleep disorders. Second-generation antihistamines are especially useful in patient with AD that is accompanied by conjuncti-

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 przeciwświado-

vitis or allergic rhinitis [3]. A higher specificity of the bond to histamine receptor H1, a longer half-life period, and hydrophilic structure of second-generation antihistamines contributed to an increased efficacy and safety of use of second-generation antihistamines [7, 27].

ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

Allergen-specific immunotherapy is the only causal treatment for AD-patients. Indications for allergen-specific immunotherapy in AD-patients include cases with insufficient response to existing treatment and documented allergy to IgE-dependent airborne allergens [3, 28–31]. Allergen-specific immunotherapy for AD shows considerable clinical efficacy in treatment of patients with signs of being allergic to both year-round and seasonal airborne allergens, especially in patients allergic to one allergen group [3, 31]. So far, clinical effects with the use of allergen-specific immunotherapy in patients allergic to dust mites and pollens have been documented best [30, 31]. There are no contraindications to deallergize patients with AD or concomitant other atopic diseases, such as allergic rhinitis or mild bronchial asthma [3, 31]. Effective allergen-specific immunotherapy depends on proper patient qualification, proper choice of the vaccine composition, and proper execution of the therapy. Vaccine composition should be based on results of a detailed physical examination, interview, and reliable diagnostics based on skin prick tests and measurement of serum asIgE. Proper choice of vaccine composition, and the order of their administration in cases of patients suffering from AD with polyvalent allergies determined the success of allergen-specific immunotherapy. While planning the therapy for AD-patients, allergological diagnostics should not be limited to skin prick tests, but should be supplemented with measurement of asIgE levels for proper allergens by means of brand new diagnostic methods, e.g. component-resolved [29–31].

Adverse reactions occur mainly during an induction phase of the allergen-specific immunotherapy, and are of mild as well as transient nature. Most often they take a form of erythema and skin oedema at site when the vaccine was administered. Systemic reactions are less common and occur as focal reactions distant from the allergen administration site, or there are general symptoms. Exacerbations of rhinitis or asthma as well as occurrence of skin pruritus and urticaria are observed. Non-specific symptoms, such as increased temperature, headaches, dizziness, fatigue, and muscle tiredness, are less frequently reported. Individual cases can involve a drop in arterial blood pressure, laryngeal oedema, or even anaphylactic shock. Usually, adverse reactions of allergen-specific

we 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 roztozce 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 powinien 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 zaostrzenie nieżytu nosa lub astmy, wystąpienie świądu skóry i pokrzywki. Rzadziej zgłaszane są objawy nieswoiste, takie

immunotherapy are mild as well as transient, and include, first and foremost, the skin. However, while using allergen-specific immunotherapy, one should always be prepared for a pharmacological intervention and have anaesthesiologic protection [31]. This therapy should be conducted systematically for at least 4–5 years by an expert physician, with satisfaction of safety requirements, and allowing for occurrence of adverse reactions [30, 31].

PROBIOTICS

Probiotics were examined with regard to possible application in AD treatment. A justification of the use of probiotics is that bacteria they contain induce immunological response type Th1 instead of Th2, what is to inhibit production development of IgE antibodies. Some reports show an enormous benefit associated with the use of probiotics in AD prevention and treatment. These studies show inconsistent results and require to be confirmed [32–36].

ALTERNATIVE TREATMENT

Balneotherapy with thermal water may be taken into consideration in treatment of mild and moderate AD. Cohort studies show that balneotherapy with thermal water with/without phototherapy may be effective in mild and moderate AD [3, 37].

There is no proof of efficacy for acupuncture, acupressure, bioresonance, Chinese herbs, homeopathy, and massage/aromatherapy in the treatment of AD [3]. Yet, a risk for developing a secondary contact allergy is observed after e.g. application of lavender oil that contains up to 40% of linalool [38, 39]. Acupuncture, acupressure, bioresonance, homeopathy, and Chinese herbs are not recommended in AD treatment [3].

NEW METHODS OF THERAPY

A phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for topical application in AD therapies that since 2016 has been available only in the US. In clinical studies including children above the age of 2 with mild and moderate AD, crisaborole was used twice a day for 4 weeks with the following results: a reduction of lesions on IGA scale was achieved, and pruritus was significantly reduced after 2 days of treatment. The studies lasted 48 weeks and confirmed efficacy and safety of crisaborole. Observed adverse reactions included pain, and infections at the site of administration [40–42].

Currently, a number of new drugs for AD therapies are at the clinical study phase, including biological drugs, phosphodiesterase 4 (PDE4) antagonists, and

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 anestetycznym [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 fototerapii 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 bezpie-

protein kinase inhibitors (JAK) [43–46]. It appears that personalized/individual medicine is the future of AD therapies. On the basis of measuring biomarkers specific for particular disease endotypes, it will be possible to qualify patients to proper therapeutic groups, and implement effective targeted treatment [47].

CONCLUSIONS

While treating AD-patients the following factors are of key importance: experience and close co-operation with patients and/or their families, education, prophylaxis, avoidance of factors exacerbating the disease, restoring dysfunctional skin barrier functions, containing pruritus, and elimination of inflammatory lesions as well as skin infections. The patients require frequent multi-specialist consultations, and in serious cases, hospitalizations at wards dealing with treatments of this disease.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

czeństwo. 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.

References Piśmiennictwo

1. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016, 30, 729-747.
2. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A., 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, 657-682.
3. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A., 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, 850-878.
4. Akdis C.A., Akdis M., Bieber T., Bindslev-Jensen C., Boguniewicz M., Eigenmann P., 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, 969-987.
5. Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C., Kang S., Krafchik B.R., Margolis D.J., et al.: Guidelines of care for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50, 391-404.
6. Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E., Cordoro K.M., Berger T.G., Bergman J.N., 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, 327-349.
7. Johnson B.B., Franco A.I., Beck L.A., Prezzano J.C.: Treatment-resistant atopic dermatitis: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2019, 12, 181-192.
8. Heller M., Shin H.T., Orlow S.J., Schaffer J.V.: Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol* 2007, 157, 127-132.
9. Simpson E.L., Bruin-Weller M., Flohr C., Ardern-Jones M.R., Barbarot S., Deleuran M., 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, 623-633.

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., Lacour M., Hoeger P., Cork M.J., et al.: Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000, 142, 52-58.
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, 606-619.
13. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E.: Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016, 375, 2335-2348.
14. Blauvelt A., de Bruin-Weller M., Gooderham M., Cather J.C., Weisman J., Pariser D., 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, 2287-2303.
15. de Bruin-Weller M., Thaci D., Smith C.H., Reich K., Cork M.J., Radin A., 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, 1083-1101.
16. Garritsen F.M., Roekevisch E., van der Schaft J., Deinum J., Spuls P.I., de Bruin-Weller M.S.: Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015, 29, 1905-1912.
17. El-Khalawany M.A., Hassan H., Shaaban D., Ghonaim N., Eassa B.: Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 2013, 172, 351-356.
18. Schramm M.E., Roekevisch E., Leeflang M.M.G., Bos J.D., Schmitt J., Spuls P.I.: A randomized trial of methotrexate vs. azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 128, 353-359.
19. Jenerowicz D., Silny W.: Leczenie ogólne atopowego zapalenia skóry. In: *Atopowe zapalenie skóry*. W. Silny (ed.). Termedia, Poznań 2012, 260-270.
20. Megitt S.J., Gray J.C., Reynolds N.I.: Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate to severe atopic eczema: double blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2006, 367, 839-846.
21. Berth-Jones J., Takwale A., Tan E., Barclay G., Agarwal S., Ahmed I., et al.: Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002, 147, 324-330.
22. Patel A.N., Langan S.M., Batchelor J.M.: A randomized trial of methotrexate vs. azathioprine for severe atopic eczema: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2012, 166, 701-704.
23. Roekevisch E., Spuls P.I., Keuster D., Limpens J., Schmitt J.: Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systemic review. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133, 429-438.
24. Murphy L.A., 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, 308-315.
25. Caufield M., Tom W.L.: Oral azathiopryne for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol* 2013, 68, 29-35.
26. Hon K.L., Ching G.K., Leung T.F., Hon K.L., Ching G.K., Leung T.F., 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, 141-145.
27. He A., Feldman S.R., Fleischer A.B. Jr.: An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018, 79, 92-96.
28. Czarnecka-Operacz M., Silny W.: Specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006, 14, 52-59.
29. Jutel M., Solarewicz-Madejek K., Węgrzyn A.: Allergen-specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Adv Dermatol Allergol* 2011, 28, 389-395.
30. Silny W., Czarnecka-Operacz M.: Spezifische Immuntherapie bei der Behandlung von Patienten mit atopischer Dermatitis. Ergebnisse einer placebokontrollierten Doppelblindstudie. *Allergologie* 2006, 29, 171-183.
31. Silny W., Jenerowicz D.: Immunoterapia swoista. In: *Atopowe zapalenie skóry*. W. Silny (ed.). Termedia, Poznań 2012, 271-278.
32. Kim S.O., Ah Y.M., Yu Y.M., Choi K.H., Shin W.G., Lee J.Y.: Effects of probiotics for the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014, 113, 217-226.
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., Zhang G., Jia Y., Zhang S., 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, 367-377.
35. Folster-Holst R., Müller F., Schnopp N., Abeck D., Kreiselmaier I., Lenz T., et al.: Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2006, 155, 1256-1261.
36. Cuello-Garcia C.A., Brożek J.L., Fiocchi A., Pawankar R., Yepes-Nuñez J.J., Terracciano L., et al.: Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 136, 952-961.
37. Farina S., Gisoni P., Zandoni M., Pace M., Rizzoli L., Baldo E., et al.: Balneotherapy for atopic dermatitis in children at Comano spa in Trentino, Italy. *J Dermatol Treat* 2011, 22, 366-371.
38. Lee M.S., Choi J., Posadzki P., Ernst E.: Aromatherapy for health care: an overview of systematic reviews. *Maturitas* 2012, 71, 257-260.
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, 147-161.
40. Vestergaard C., Wollenberg A., Barbarot S., Christen-Zaech S., Deleuran M., Spuls P., 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, 1644-1659.

41. Paller A.S., Tom W.L., Lebwohl M.G., Blumenthal R.L., Boguniewicz M., Call R.S., 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 L.F., Call R.S., Forsha D.W., Fowler J. Jr, Hebert A.A., Spellman M., 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, 641-649.
43. Zhong C.S., Elmariah S.B.: Novel therapies in the treatment of atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg* 2018, 37, 190-197.
44. Hon K.L., Leung A.K.C., Leung T.N.H., Lee V.W.Y.: Investigational drugs for atopic dermatitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2018, 27, 637-647.
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 N.U., Blake A., Prabakaran S., Reimer D., Feldman S.R., et al.: Insights into future therapeutics for atopic dermatitis. *Expert Opin Pharm* 2018, 19, 265-278.
47. Thijs J.L., Strickland I., Bruijnzeel-Koomen C.A.F.M., Nierkens S., Giovannone B., Csomor E., et al.: Moving toward endotypes in atopic dermatitis: identification of patient clusters based on serum biomarker analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017, 140, 730-737.

Received: 18.09.2019

Accepted: 4.10.2019 r.

Otrzymano: 18.09.2019 r.

Zaakceptowano: 4.10.2019 r.

How to cite this article

Nowicki R.J., Trzeciak M., Kaczmarek M., Wilkowska A., Czarnecka-Operacz M., Kowalewski C., Rudnicka L., Kulus M., Mastalerz-Migas A., Peregud-Pogorzelski J., Sokołowska-Wojdyło M., Śpiewak R., Adamski Z., Czuwara J., Kapińska-Mrowiecka M., Kaszuba A., Krasowska D., Kręcisz B., Narbutt J., Majewski S., Reich A., Samochocki Z., Szepietowski J., Woźniak K.: 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. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 475-485. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.89995>.