

OSTASZEWSKA, Sandra, MORAWSKI, Przemysław, AUGUSTYNOWICZ, Kinga, POPIŃSKA, Zuzanna, CHRZANOWSKI, Jakub, SZYMAŃSKA, Ewa, ŁOGINOFF, Jan, ŚWIĄDER, Kinga & PACTWA, Filip. Chronic pruritus in atopic dermatitis – mechanisms and different ways of treatment, affect on quality of life. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(4):37-41. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.04.003>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42263>
<https://zenodo.org/record/7643267>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 29.01.2023. Revised: 29.01.2023. Accepted: 15.02.2023.

Chronic pruritus in atopic dermatitis – mechanisms and different ways of treatment, affect on quality of life

Sandra Ostaszewska¹, Przemysław Morawski², Kinga Augustynowicz¹, Zuzanna Popińska³, Jakub Chrzanowski⁴, Ewa Szymańska⁵, Jan Łoginoff³, Kinga Świąder², Filip Pactwa²

1. Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów, Łódź, Poland
2. Faculty of Medicine, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Poland
3. Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava, Slovakia
4. Szpital Bielański im. Ks. Jerzego Popiełuszki, Warszawa, Poland
5. Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu, Poland

Introduction: Pruritus in atopic dermatitis is one of the main symptoms of the disease and the one that causes a significant impact on quality of life. It is important to control itching because it's not only an unpleasant sense. Scratching topically deepen the dermatitis, damages the epidermal barrier causing additional infections possible and makes it harder to achieve a remission of the disease. It is also highly associated with stress and has an impact on mental health of the patient. In this article we present a summary of how pruritus affects the quality of life, mechanism of pruritus and possible treatment.

Materials and methods: Our work is based on the articles published in PubMed, medical books and websites. We were looking for the key words such as 'stress and itch', 'pruritus treatment', 'chronic itch in atopic dermatitis', 'itch and quality of life'.

Results: Patients with atopic dermatitis should come under multidisciplinary treatment to achieve the best possible control of symptoms. This will result in higher quality of life and better mental health of the patient.

Conclusions: There is a high need to develop new targeted medications as contemporary medicine knows a lot more about the mechanism of pruritus. Many new types of treatment are being studied and soon we may have more options to choose in systemic and topical therapy. We should also concentrate more on a mental side of the disease.

Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry to przewlekła, autoimmunologiczna choroba zapalna skóry o charakterze nawrotowym. Dotyka nawet 10% społeczeństwa [1]. Najczęściej rozpoznawana jest w dzieciństwie – 90% przed 5 rokiem życia [2]. Etiologia choroby jest wieloczynnikowa – wpływ mają zarówno genetyka, immunologia jak i czynniki środowiskowe. Rozpoznanie jest stawiane wyłącznie na podstawie obrazu klinicznego, nie istnieje jednoznaczny test laboratoryjny mogący je potwierdzić. Manifestacja objawów może różnić się u dzieci i dorosłych. Zmiany skórne dominujące w obrazie choroby u dzieci to rumieniowe plamy i grudki, szczególnie na twarzy, ale także na skórze głowy, tułowiu i kończynach. U dzieci starszych i dorosłych zmiany pojawiają się głównie na częściach zgięciowych kończyn. Mogą to być również suche, łuszczące się plamy [3]. W każdej grupie wiekowej poza zmianami skórnymi występuje świąd o różnym stopniu nasilenia, który niejednokrotnie ma duży wpływ na jakość życia. Według badań problem przewlekłego świądu dotyczy około 80% pacjentów z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry [4].

Patomechanizm

W powstawanie uczucia świądu zaangażowane są skóra, zwoje korzeni tylnych, rdzeń kręgowy i mózg. Nerwy czuciowe przewodzące impulsy z tym związane to włókna typu C [5]. W przekaźnictwie uczestniczy też szereg neuroprzekaźników i receptorów. Największe znaczenia ma histamina (w świądzie ostrym przez receptory H1, natomiast w przewlekłym receptory H4), interleukiny (IL-1beta, IL-4, IL-6, IL-13, IL-17A, IL-31, IL-33, IL-35), TNF- α .

Gdy skóra narażona jest na działanie niekorzystnych czynników środowiskowych lub genetycznych, jej naturalna bariera jest osłabiona i pojawia się suchość, co w konsekwencji prowadzi do świądu. Taki mechanizm może pojawić się w wielu chorobach ogólnoustrojowych – zarówno skóry jak i nerek, wątroby [6]. Uważa się, że w wyniku suchości skóry dochodzi do zwiększenia gęstości śródskórnokowych włókien nerwowych i obniżenia progu czucia świądu [7]. Jest to także jeden z czynników sprawiających, że w atopowym zapaleniu skóry mamy do czynienia z nadwrażliwością na świąd i jego uporczywym charakterem. W efekcie niewielki czynnik drażniący jak ubranie, kosmetyk, powoduje nieproporcjonalne uczucie świądu [8]. Co ciekawe, u pacjentów z atopią bodźce bólowe również mogą być odbierane jako świąd [9]. Warto zauważyć, że przy takim mechanizmie popularne w leczeniu świądu leki antyhistaminowe nie mają zastosowania, ponieważ receptory H1 nie biorą w nim udziału [10].

W atopowym zapaleniu skóry dodatkowo powstaje swego rodzaju pętla świąd-drapanie, trudna do przerwania. Ponieważ skóra jest nadwrażliwa na świąd, pacjent uporczywie się drapie, co wcale uczucia świądu nie zmniejsza. Drapanie więc nie ustępuje, przez co sukcesywnie bariera skóry jest niszczona, alergeny i substancje drażniące z większą łatwością przenikają do organizmu, a odczyn zapalny pogłębia się. Dodatkowo komórki zapalne uwalniają czynniki zwiększające intensywność i częstość nawrotów świądu [11].

Kolejny czynnik to pętla niepokój-świąd lub stres-świąd. Udowodniono, że oba odczucia wzajemnie się nasilają. Dokładny mechanizm tego zjawiska nie został do tej pory wyjaśniony. Wiadomym jest, że odpowiedź organizmu na stres jest kontrolowana głównie przez autonomiczny układ nerwowy i oś podwzgórze – przysadka - nadnercza, więc można przypuszczać, że świąd wywołuje zmiany w którymś z tych układów lub nawet w obu [12]. Takie same zależności między świądem, a stresem występują również w przebiegu świądu wywołanego przez inne choroby systemowe, nie tylko dermatologiczne [13]. Jednym z udowodnionych mechanizmów jest zwiększenie wydzielania IL-6 przez keratynocyty w stanie przewlekłego stresu emocjonalnego, co prowadzi do osłabienia funkcji barierowej skóry [14]. Długotrwały stres powoduje także zwiększenie endogennej produkcji glikokortykoidów, co utrudnia procesy regeneracji skóry. Wielu pacjentów dermatologicznych z przewlekłym świądem w pewnym momencie zaczyna odczuwać przyjemność podczas drapania, nawet jeżeli nie czują świądu, przez co mogą wykorzystywać drapanie jako sposób na łagodzenie stresu [15].

Wpływ na jakość życia

Przewlekły świąd o znacznym stopniu nasilenia ma duży wpływ na aktywności życia codziennego. Zdarza się, że powoduje niezdolność do pracy, zmniejszenie produktywności w ciągu dnia oraz zaburzenia snu [16]. Najnowsze badania wskazują, że przewlekły świąd wiąże się ze zwiększonym poziomem stresu, niepokojem, depresją, a nawet myślami samobójczymi [17][18]. Zależność ma charakter wykładniczy - im bardziej nasilony świąd i uszkodzenie skóry tym większe ryzyko nadmiernego stresu i zaburzeń psychicznych [14]. Obecność zmian skórnych niejednokrotnie prowadzi także do stygmatyzacji ze strony społeczeństwa i trudności w nawiązywaniu relacji. U pacjentów z bardziej nasilonymi objawami choroby istotne są wysokie koszty leczenia, co może prowadzić do niewystarczającej kontroli objawów i dalszych frustracji [4]. U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry z przewlekłym świądem częściej obserwuje się skłonności do uzależnień emocjonalnych, do uzależnienia od alkoholu i narkotyków, tworzenie niestabilnych związków, problemy rodzinne i zaniedbania w dzieciństwie [15].

Leczenie

W leczeniu świądu w przebiegu atopowego zapalenia skóry podstawowe znaczenie mają emolienty, ponieważ przywracają one prawidłową funkcję barierową skóry. Powinny być stosowane przewlekłe – zarówno w okresach zaostrzeń jak i remisji [19].

W leczeniu zaostrzeń choroby w pierwszej linii stosuje się miejscowe glikokortykosteroidy [20]. Inhibitory kalcyneuryny równolegle z nimi mogą stanowić leczenie pierwszego rzutu w średnich i ciężkich zaostrzeniach.

Kolejnym rzutem w leczeniu jest fototerapia. Wykorzystywane jest światło UVA, UVB oraz psolareny w połączeniu z UVA (PUVA) [21].

Nowymi lekami dopuszczonymi w leczeniu atopowego zapalenia skóry są upadacytynib (inhibitor JAK), dupilumab (przeciwciało monoklonalne przeciwko IL-4, IL-13) oraz crisaborole (inhibitor DPE-4). W badaniach wykazano ich skuteczność i bezpieczeństwo [22][23].

Badania nad nowymi lekami

Obecnie trwają liczne badania w różnych fazach zaawansowania nad nowymi lekami, mającymi inne mechanizmy działania, niż te znane do tej pory, oraz nad niektórymi wykorzystywanymi w leczeniu innych chorób [24]. Bazują one między innymi na różnych rodzajach neuroprzekaźników i receptorów biorących udział w odbieraniu uczucia świądu. W trakcie badań są liczne przeciwciała monoklonalne przeciwko IL-4, IL-13, IL-22 czy IL-31 [25]. Kolejne selektywne JAK-inhibitory oraz inhibitory fosfodiesterazy-4 wykazują dobre wyniki przy zwalczaniu świądu w atopowym zapaleniu skóry [26].

Odkryto także, że wpływ na świąd wywołany suchą skórą mają antagoniści receptora opioidowego μ oraz agoniści receptora opioidowego κ [27]. Dokładnie takie działanie ma nalbufina, obecnie najbardziej obiecujący lek z tej grupy. Jest to syntetyczny opioid wykorzystywany w leczeniu bólu o średnim nasileniu. Pewien przegląd systematyczny sugeruje, że nalbufina powinna być nadrzędnym lekiem wykorzystywanym w leczeniu świądu wywołanego nieprawidłowym funkcjonowaniem wspomnianych receptorów opioidowych [28].

W fazie klinicznej badań są inhibitory neurokininy-1. Wykazano pozytywne efekty działania w przypadku serlopitantu i tradopitantu [29] [30].

Kolejnym odkryciem jest neurotropina. Badania na myszach pokazały, że była ona skuteczna w leczeniu świądu opornego na leki przeciwhistaminowe, a także zmniejszała nadmierne zagęszczenie śródskórkowych zakończeń nerwowych [31]. Pozytywne wyniki w zmniejszaniu świądu osiągnięto również stosując fosfolipidy (EPA, DHA), tripeptyd kolagenu, antyoksydanty [6].

Jako że jednym z mechanizmów powstawania świądu jest pętla niepokój/stres – świąd, rozpoczęto także badania wykorzystujące znane dobrze leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, benzodiazepiny i analogi GABA [12]. Na ten moment jednak brak wystarczających danych co do skuteczności takiego działania, główne doniesienia pochodzą z opisów przypadków i obserwacji prowadzonych na małych grupach pacjentów. Powstały natomiast pierwsze badania wykazujące pozytywne efekty zastosowania psychoterapii u osób z silną korelacją przewlekłego świądu ze stresem [15].

Bibliografia:

- [1] buabara K, Magyari A, McCulloch CE, Linos E, Margolis DJ, Langan SM. Prevalence of Atopic Eczema Among Patients Seen in Primary Care: Data From The Health Improvement Network. *Ann Intern Med.* 2019 Mar 5;170(5):354-356. doi: 10.7326/M18-2246. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30508419; PMCID: PMC6548682
- [2] Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, Berger TG, Bergman JN, Cohen DE, Cooper KD, Cordoro KM, Davis DM, Krol A, Margolis DJ, Paller AS, Schwarzenberger K, Silverman RA, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Feb;70(2):338-51. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24290431; PMCID: PMC4410183
- [3] Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2020 May 15;101(10):590-598. PMID: 32412211
- [4] Mancini AJ, Kaulback K, Chamlin SL. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2008 Jan-Feb;25(1):1-6. doi: 10.1111/j.1525-1470.2007.00572.x. PMID: 18304144.
- [5] Han L, Ma C, Liu Q, Weng HJ, Cui Y, Tang Z, Kim Y, Nie H, Qu L, Patel KN, Li Z, McNeil B, He S, Guan Y, Xiao B, Lamotte RH, Dong X. A subpopulation of nociceptors specifically linked to itch. *Nat Neurosci.* 2013 Feb;16(2):174-82. doi: 10.1038/nn.3289. Epub 2012 Dec 23. PMID: 23263443; PMCID: PMC3557753
- [6] Moniaga CS, Tominaga M, Takamori K. Mechanisms and Management of Itch in Dry Skin. *Acta Derm Venereol.* 2020 Jan 15;100(2):adv00024. doi: 10.2340/00015555-3344. PMID: 31940044; PMCID: PMC9129002

- [7] Tominaga M, Tenggara S, Kamo A, Ogawa H, Takamori K. Psoralen-ultraviolet A therapy alters epidermal Sema3A and NGF levels and modulates epidermal innervation in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2009 Jul;55(1):40-6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.03.007. Epub 2009 May 13. PMID: 19443185
- [8] Akiyama T, Carstens E. Neural processing of itch. *Neuroscience*. 2013 Oct 10;250:697-714. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.035. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23891755; PMCID: PMC3772667
- [9] Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Miyachi Y, Handwerker H, Schmelz M. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: central sensitization for itch. *Neurology*. 2004 Jan 27;62(2):212-7. doi: 10.1212/wnl.62.2.212. PMID: 14745056
- [10] Mollanazar NK, Smith PK, Yosipovitch G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Dec;51(3):263-292. doi: 10.1007/s12016-015-8488-5. PMID: 25931325
- [11] Tominaga M, Takamori K. Peripheral itch sensitization in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2022 Jul;71(3):265-277. doi: 10.1016/j.alit.2022.04.003. Epub 2022 May 25. PMID: 35624035
- [12] Sanders KM, Akiyama T. The vicious cycle of itch and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Apr;87:17-26. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.009. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29374516; PMCID: PMC5845794
- [13] Han S, Soleiman MT, Soden ME, Zweifel LS, Palmiter RD. Elucidating an Affective Pain Circuit that Creates a Threat Memory. *Cell*. 2015 Jul 16;162(2):363-374. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.057. PMID: 26186190; PMCID: PMC4512641
- [14] Pondeljak N, Lugović-Mihić L. Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. *Clin Ther*. 2020 May;42(5):757-770. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.03.008. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32276734.
- [15] Capec S, Petrek M, Capec G, Yaremkevych R, Andrashko Y. Psychologic interventions in patients with the chronic dermatologic itch in atopic dermatitis and psoriasis: A step forward with family constellations seminars. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 12;9:965133. doi: 10.3389/fmed.2022.965133. PMID: 36035402; PMCID: PMC9411859.
- [16] Wei W, Anderson P, Gadkari A, Blackburn S, Moon R, Piercy J, Shinde S, Gomez J, Ghorayeb E. Extent and consequences of inadequate disease control among adults with a history of moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2018 Feb;45(2):150-157. doi: 10.1111/1346-8138.14116. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29131384; PMCID: PMC5813133.
- [17] Halvorsen JA, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Itch and pain in adolescents are associated with suicidal ideation: a population-based cross-sectional study. *Acta Derm Venereol*. 2012 Sep;92(5):543-6. doi: 10.2340/00015555-1251. PMID: 22068440
- [18] Maksimović N, Janković S, Marinković J, Sekulović LK, Zivković Z, Spirić VT. Health-related quality of life in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2012 Jan;39(1):42-7. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01295.x. Epub 2011 Nov 2. PMID: 22044078.
- [19] Hon KL, Kung JSC, Ng WGG, Leung TF. Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations. *Drugs Context*. 2018 Apr 17;7:212530. doi: 10.7573/dic.212530. PMID: 29692852; PMCID: PMC5908267
- [20] Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, Bergman JN, Chamlin SL, Cohen DE, Cooper KD, Cordero KM, Davis DM, Feldman SR, Hanifin JM, Margolis DJ, Silverman RA, Simpson EL, Williams HC, Elmets CA, Block J, Harrod CG, Smith Begolka W, Sidbury R. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):116-32. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023. Epub 2014 May 9. PMID: 24813302; PMCID: PMC4326095
- [21] Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, Axon E, Lax SJ, Flohr C, Drucker AM, Gerbens L, Ferguson J, Ibbotson S, Dawe RS, Garritsen F, Brouwer M, Limpens J, Prescott LE, Boyle RJ, Spuls PI. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Oct 28;10(10):CD013870. doi: 10.1002/14651858.CD013870.pub2. PMID: 34709669; PMCID: PMC8552896.
- [22] Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, Prajapati VH, Lio P, Hu X, Wu T, Liu J, Ladizinski B, Chu AD, Eyerich K. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021 Sep 1;157(9):1047-1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023. Erratum in: *JAMA Dermatol*. 2022 Feb 1;158(2):219. Erratum in: *JAMA Dermatol*. 2022 Feb 1;158(2):219. PMID: 34347860; PMCID: PMC8340015
- [23] Yang H, Wang J, Zhang X, Zhang Y, Qin ZL, Wang H, Luo XY. Application of Topical Phosphodiesterase 4 Inhibitors in Mild to Moderate Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019 May 1;155(5):585-593. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0008. Erratum in: *JAMA Dermatol*. 2019 May 22;: PMID: 30916723; PMCID: PMC6507295.
- [24] Newsom M, Bashyam AM, Balogh EA, Feldman SR, Strowd LC. New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. *Drugs*. 2020 Jul;80(11):1041-1052. doi: 10.1007/s40265-020-01335-7. PMID: 32519223; PMCID: PMC7281689

- [25] Yosipovitch G, Berger T, Fassett MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Feb;34(2):239-250. doi: 10.1111/jdv.15973. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31566796; PMCID: PMC7027518
- [26] Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int*. 2022 Jan;71(1):40-46. doi: 10.1016/j.alit.2021.10.004. Epub 2021 Nov 21. PMID: 34815171
- [27] Ekelem C, Juhasz M, Khera P, Mesinkovska NA. Utility of Naltrexone Treatment for Chronic Inflammatory Dermatologic Conditions: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2019 Feb 1;155(2):229-236. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.4093. PMID: 30484835
- [28] Tubog TD, Harenberg JL, Buszta K, Hestand JD. Use of Nalbuphine for Treatment of Neuraxial Opioid-Induced Pruritus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AANA J*. 2019 Jun;87(3):222-230. PMID: 31584400
- [29] Yosipovitch G, Ständer S, Kerby MB, Larrick JW, Perlman AJ, Schnipper EF, Zhang X, Tang JY, Luger T, Steinhoff M. Serlopitant for the treatment of chronic pruritus: Results of a randomized, multicenter, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018 May;78(5):882-891.e10. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.030. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29462657.
- [30] Welsh SE, Xiao C, Kaden AR, Brzezynski JL, Mohrman MA, Wang J, Smieszek SP, Przychodzen B, Ständer S, Polymeropoulos C, Birznieks G, Polymeropoulos MH. Neurokinin-1 receptor antagonist tradipitant has mixed effects on itch in atopic dermatitis: results from EPIONE, a randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 May;35(5):e338-e340. doi: 10.1111/jdv.17090. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33330999; PMCID: PMC8248080
- [31] Kamo A, Tominaga M, Taneda K, Ogawa H, Takamori K. Neurotropin inhibits the increase in intraepidermal nerve density in the acetone-treated dry-skin mouse model. *Clin Exp Dermatol*. 2013 Aug;38(6):665-8. doi: 10.1111/ced.12100. Epub 2013 Jun 8. PMID: 23745989.