

WŁODARCZYK-CYBULSKA, Karolina, SERGIEL, Natalia, MAJ, Patrycja, MOZER, Piotr, MATERNIA, Jakub, LAZAR, Michał, KANIA, Agata, SERWIK-TRANDASIR, Aleksandra, GONET, Malwina and MISZCZYK, Karolina. Conventional and biological therapies in atopic dermatitis – a literature review. Journal of Education, Health and Sport. 2023;46(1):352-367. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.46.01.025>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45360>
<https://zenodo.org/record/8285338>

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 17.07.2023 No. 32318. 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 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: 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 Licensee 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: 26.07.2023. Revised:21.08.2023. Accepted: 25.08.2023. Published: 29.08.2023.

Conventional and biological therapies in atopic dermatitis – a literature review

Karolina Włodarczyk-Cybulska, Natalia Sergiel, Patrycja Maj, Piotr Mozer, Jakub Maternia, Michał Lazar, Agata Kania, Aleksandra Serwik-Trandasir, Malwina Gonet, Karolina Miszczyk

Karolina Włodarczyk-Cybulska

1st Military Clinical Hospital with the SPZOZ Polyclinic in Lublin, Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0004-8600-0040> e-mail: kwlodarczykcybulska@gmail.com

Natalia Sergiel

1st Military Clinical Hospital with the SPZOZ Polyclinic in Lublin, Lublin, Poland

<https://orcid.org/0000-0003-3253-4800> e-mail: natalia.sergiel@gmail.com

Patrycja Maj

1st Military Clinical Hospital with the SPZOZ Polyclinic in Lublin, Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0008-4867-1715> e-mail: patym2381@gmail.com

Piotr Mozer

1st Military Clinical Hospital with the SPZOZ Polyclinic in Lublin, Lublin, Poland

<https://orcid.org/0009-0009-2529-4117> e-mail: piotrmozer23@gmail.com

Jakub Maternia

Clinical Regional Hospital No. 2 of St. Jadwiga The Queen in Rzeszów, Rzeszów, Poland

<https://orcid.org/0009-0004-4535-7211> e-mail: jj.maternia@onet.pl

Michał Lazar

Clinical Regional Hospital No. 2 of St. Jadwiga The Queen in Rzeszów, Rzeszów, Poland

<https://orcid.org/0009-0004-9470-1955> e-mail: lazamicha@gmail.com

Agata Kania

University Clinical Centre of the Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

<https://orcid.org/0009-0008-2685-5126> e-mail: agata.kania95@gmail.com

Aleksandra Serwik-Trandasir

University Clinical Centre of the Medical University of Warsaw, Warszawa, Poland

<https://orcid.org/0009-0005-7671-889X> e-mail: a.serwiktrandasir@gmail.com

Malwina Gonet

Poznań University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Poznań, Poland

<https://orcid.org/0009-0008-8254-8681> e-mail: malwina.k.gonet@gmail.com

Karolina Miszczyk

Nowodworskie Medical Center in Nowy Dwór Mazowiecki, Nowy Dwór Mazowiecki, Poland

<https://orcid.org/0009-0005-4210-489X> e-mail: karolinamiszczyk23@gmail.com

Corresponding author: Karolina Włodarczyk-Cybulska, kwlodarczykcybulska@gmail.com

Abstract

Introduction: Atopic dermatitis is a chronic, relapsing disease with a multifactorial etiology. The basic disorder of the atopic dermatitis is the disruption of the epidermal barrier. The family history of atopy is a high risk factor of the development of the disease. The clinical manifestations are heterogeneous and vary depending on patient's age, disease duration and current disease activity according to the SCORAD scale.

Objective: The aim of the review is to analyze the latest information on the characteristics, diagnosis and treatment of atopic dermatitis, including new biological medications.

Methods and materials: The sources available in PubMed database have been analyzed using the keywords: „atopic dermatitis”, „epidermal barrier”, „SCORAD index”, „topical treatment”, „biological therapy”, „Janus kinase inhibitors”.

Current state of knowledge: Atopic dermatitis is only treated symptomatically. The greatest therapeutic challenge is to reduce the pruritus which significantly impairs the quality of life. Topical corticosteroids may cause local side effects. The most severe cases of the disease require systemic treatment with immunosuppressants.

Conclusions: The complex pathogenesis of atopic dermatitis is the object of research. Understanding the immunological mechanisms responsible for the development of the disease allows to introduce new therapeutic options. Previous studies have confirmed the effectiveness of biological medications in reducing disease activity, which is a chance to improve the quality of life of the patients suffering from atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis; epidermal barrier; SCORAD index; topical treatment; biological therapy; Janus kinase inhibitors.

Abstrakt

Wprowadzenie: Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą, nawracającą chorobą o etiologii wieloczynnikowej. Podstawowym zaburzeniem w atopowym zapaleniu skóry jest uszkodzenie bariery naskórkowej. Istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia choroby jest dodatni wywiad rodzinny w kierunku atopii. Obraz kliniczny choroby jest heterogeny i różni się w zależności od wieku pacjenta, czasu trwania choroby oraz aktualnej aktywności choroby ocenionej według skali SCORAD.

Cel: Celem przeglądu jest analiza najnowszych informacji dotyczących charakterystyki, diagnostyki oraz leczenia atopowego zapalenia skóry, z uwzględnieniem najnowszych leków biologicznych.

Metody i materiały: Przegląd literatury na podstawie bazy danych PubMed z wykorzystaniem następujących fraz: „atopic dermatitis”, „epidermal barrier”, „SCORAD index”, „topical treatment”, „biological therapy”, „Janus kinase inhibitors”.

Aktualny stan wiedzy: Atopowe zapalenie skóry może być leczone wyłącznie objawowo. Największym wyzwaniem terapeutycznym jest redukcja świądu, który znacząco pogarsza jakość życia pacjentów. Glikokortykosteroidy stosowane miejscowo wiążą się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Najcięższe postaci choroby wymagają leczenia ogólnoustrojowego lekami immunosupresyjnymi.

Wnioski: Złożona patogeneza atopowego zapalenia skóry jest przedmiotem intensywnych badań. Poznanie mechanizmów immunologicznych odpowiadających za rozwój choroby pozwala na wdrożenie nowych opcji terapeutycznych. Dotychczasowe badania potwierdziły skuteczność leków biologicznych w zakresie zmniejszania aktywności choroby, co stanowi szansę na poprawę jakości życia pacjentów cierpiących na atopowe zapalenie skóry.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, bariera naskórkowa, skala SCORAD, leczenie miejscowe, leczenie biologiczne, inhibitory kinaz janusowych.

Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry inaczej nazywane wypryskiem atopowym, egzemą, alergicznym zapaleniem skóry - to niezakaźna zapalna dermataza często występująca rodzinie oraz współistniejąca z astmą alergiczną lub zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek. Choroba dotyka ok. 20% dzieci oraz 10% dorosłych. [1] Atopowe zapalenie skóry charakteryzuje się występowaniem zaostrzeń oraz okresów remisji. Przebieg jest zazwyczaj przewlekły i nawrotowy. [2] Obraz kliniczny jest zmienny i zależy od wieku pacjenta oraz aktywności choroby. Z tego powodu intensywność leczenia powinna być adekwatna do aktualnego stanu pacjenta. Trwają intensywne badania nad lekami biologicznymi, dedykowanymi pacjentom z największą aktywnością choroby. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie informacji dotyczących atopowego zapalenia skóry oraz przybliżenie najnowszych propozycji terapeutycznych w zakresie leczenia biologicznego.

Patogeneza

Atopowe zapalenie skóry jest chorobą o etiologii wieloczynnikowej. Podstawowym zaburzeniem jest defekt bariery naskórkowej. Skóra jest bardziej przepuszczalna dla alergenów, drobnoustrojów (głównie bakterii *Staphylococcus aureus*) oraz drażniących substancji, co może prowadzić do rozwoju stanu zapalnego. Do wystąpienia atopowego zapalenia skóry predysponują dwa główne czynniki ryzyka: dodatni wywiad rodzinny w kierunku atopii oraz mutacja w genie FLG kodującym filagrynę – białko tworzące barierę naskórkową. [3] Istotną rolę w patogenezie choroby odgrywa nadreaktywność układu immunologicznego. W reakcji na uszkodzenie bariery naskórkowej keratynocyty uwalniają interleukiny 25, 35 oraz TLSP – limfopoetynę zrębu grawicy, które zapoczątkowują reakcję zapalną mediowaną przez limfocyty Th2. W konsekwencji produkowane są cytokiny mające wpływ na dalsze uszkodzenie skóry – IL-4, IL-5, IL-13, IL-31. Dwie spośród nich, IL-4 oraz IL-13, wykorzystują do transdukcji sygnału ścieżkę sygnałową JAK/STAT. [4]

Wśród czynników środowiskowych predysponujących do rozwoju atopowego zapalenia skóry wyróżnia się niską ekspozycję na promieniowanie ultrafioletowe, suchość powietrza, zamieszkanie w terenie zurbanizowanym, wysoki poziom edukacji oraz ekspozycję na antybiotyki w okresie ciąży oraz w pierwszym roku życia dziecka. [5]

Profilaktyka pierwotna

Ze względu na wczesny początek choroby, profilaktyka koncentruje się głównie na okresie perinatalnym i wczesnodziecięcym.

Ogromne znaczenie wydaje się mieć dieta dziecka oraz matki. Karmienie piersią zmniejsza ryzyko rozwoju atopowego zapalenia skóry. W przypadku dzieci karmionych sztucznie, należy wybierać mleko o wysokim stopniu hydrolizy. Ponadto, prebiotyki oraz probiotyki spożywane już w czasie ciąży przez matkę, zmniejszają ryzyko zachorowania u dziecka poprzez modyfikację jego mikrobioty jelit. Udowodniono także pozytywny wpływ spożywania ryb przez kobietę w ciąży oraz przez dziecko po rozszerzeniu diety.

Istotną rolę w profilaktyce odgrywa także ochrona bariery naskórkowej, szczególnie wśród dzieci obciążonych mutacjami genów kodujących białka naskórka. Rekomenduje się pielęgnację skóry z zastosowaniem emolientów już od pierwszych dni życia dziecka. [6]

Czynniki zaostrzające atopowe zapalenie skóry

- Alergeny – wziewne (roztocza, pyłki roślin, alergen zwierzęcy, zarodniki pleśni), kontaktowe (perfumy, metale, lanolina), pokarmowe (mleko krowie, jaja kurze, orzeszki ziemne, ryby, soja).
- Czynniki środowiskowe – wełna, środki czystości, kosmetyki, detergenty, nagłe zmiany temperatury otoczenia, niska wilgotność.
- Infekcje – zakażenia skóry o etiologii m.in. *Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur*.
- Pot.
- Drapanie skóry w reakcji na świąd.
- Stres.

[7]

Obraz kliniczny

Morfologia zmian skórnych w atopowym zapaleniu skóry jest charakterystyczna. Różni się jednak w zależności od aktywności choroby. Zmiany skórne klasyfikuje się jako ostre, podostre lub przewlekłe.

Zmiany ostre najczęściej są słabo odgraniczone. Mają postać grudek, pęcherzyków bądź nadżerek osadzonych na podłożu rumieniowym. Zmiany sączą i pokrywa je wilgotny strup.

Zmiany podostre są to łuskowate, rumieniowe grudki lub blaszki.

Zmiany przewlekłe powstają w wyniku powtarzającego się pocierania oraz drapania. Przyjmują one postać lichenizacji – skóra staje się szorstka i pogrubiała z wyraźnie widocznym poletkowaniem. Charakterystyczny jest nasilony świąd – w wyniku drapania powstają nadżerki oraz przeczosy. [8]

U młodszych dzieci przeważają rozsiane zmiany ostre o charakterze wysiękowym. Wraz z czasem trwania choroby przeważają zlokalizowane, suche zmiany przewlekłe z lichenizacją.

Objawy skórne mogące nasuwać podejrzenie atopowego zapalenia skóry to suchość, podwójne zmarszczki podoczołowe, powstawanie aureoli wokół oczu, błądź twarży, rozrzedzenie bocznej części brwi, biały dermografizm. [9]

Lokalizacja zmian skórnych

Zajęcie określonych partii skóry w zależności od wieku jest cechą charakterystyczną dla atopowego zapalenia skóry. Wyróżnia się trzy okresy:

1. Okres niemowlęcy (do 2. rż.) – zmiany lokalizują się na policzkach, owłosionej skórze głowy, powierzchniach wyprostnych kończyn. Choroba omija okolicę pieluszkową. W tym okresie zmiany mają głównie charakter wysiękowy i często ulegają wtórnemu nadkażeniu bakteryjnemu.
2. Okres dzieciństwa (2-12. rż.) – zmiany lokalizują się na policzkach, szyi, w dołach podkolanowych oraz łokciowych, na nadgarstkach, grzbietach rąk i stóp.
3. Okres dojrzewania i wieku dorosłego (>12. rż.) – zmiany skórne lokalizują się na twarzy, szczególnie na powiekach, na szyi, sutkach, w dołach podkolanowych oraz łokciowych oraz na grzbietach rąk i stóp [10].

Atopowe zapalenie skóry zazwyczaj nie zajmuje okolicy pośladkowej i okolicy pach oraz pachwin. Zmiany w tej lokalizacji powinny sugerować inne rozpoznanie.

Rozpoznanie

Rozpoznanie ustalane jest na podstawie obrazu klinicznego, wywiadu oraz diagnostyki różnicowej. Nie istnieje swoisty test diagnostyczny umożliwiający rozpoznanie. Najczęściej występującym odchyleniem laboratoryjnym jest podwyższone stężenie cIgE, które nie występuje jednak u wszystkich pacjentów. [11]

Złoty standard diagnostyczny stanowią kryteria Hanifina i Rajki. Wyróżnia się 4 kryteria większe oraz 23 mniejsze. Do kryteriów większych zalicza się: świąd skóry, przewlekły i nawrotowy przebieg choroby, typowe umiejscowienie zmian skórnych, atopia u pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym.

Wśród kryteriów mniejszych wyróżnia się:

- | | |
|---|-----------------------------------|
| • Rumień lub bladość twarzy. | • Nawracające zakażenia skóry. |
| • Przedni fałd szyjny. | • Stożek rogówki. |
| • Zacienienie wokół oczu. | • Zaćma podtorebkowa. |
| • Nawrotowe zapalenie spojówek. | • Zaostrzenie w czasie stresu. |
| • Łupież biały. | • Nietolerancja pokarmów. |
| • Objaw Denniego i Morgana - fałd skórny poniżej brzegu dolnej powieki. | • Nietolerancja wełny. |
| • Zapalenie czerwieni warg. | • Świąd skóry po spoceniu. |
| | • Suchość skóry. |
| | • Wczesny wiek wystąpienia zmian. |

- Nieswoisty wyprysk rąk i stóp.
- Wyprysk sutków.
- Rybia łuska lub rogowacenie przymieszkowe.
- Dodatnie wyniki punktowych testów skórnych.
- Zwiększone stężenie IgE.
- Biały dermografizm.
- Podkreślenie mieszków włosowych.

Do rozpoznania choroby konieczne jest spełnienie minimum 3 spośród 4 kryteriów większych.

Kryteria mniejsze mają charakter uzupełniający. [12]

Leczenie

Leczenie atopowego zapalenia skóry ma charakter wyłącznie objawowy. Głównymi celami terapii są przywrócenie nawilżenia i ciągłości bariery naskórkowej, redukcja świądu i stanu zapalnego, opanowanie ewentualnych infekcji skóry oraz zwalczanie alergii.

Strategia terapeutyczna powinna być spersonalizowana. Wybór odpowiedniej terapii zależy od oceny aktywności atopowego zapalenia skóry w trzystopniowej skali SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*). Ocenia ona trzy parametry: rozległość zmian mierzona jako powierzchnię skóry zajętej zmianami, określoną w procentach, wyliczoną według metody Wallace'a, nasilenie zmian oraz objawy subiektywne takie jak świąd czy zaburzenia snu.

W zależności od ilości uzyskanych punktów w skali SCORAD wyróżnia się:

- Postać lekką (SCORAD <25) – okresowy wyprysk. Stosuje się leczenie miejscowe glikokortykosteroidami oraz inhibitorami kalcyneuryny oraz preparaty antyseptyczne z dodatkiem jonów srebra.
- Postać umiarkowaną (SCORAD 25-50) – nawracający wyprysk. Leczenie glikokortykosteroidami oraz inhibitorami kalcyneuryny miejscowo, mokre opatrunki.
- Postać ciężką (SCORAD >50) – przetrwały wyprysk. Może wymagać hospitalizacji pacjenta. Leczenie ogólnoustrojowe cyklosporyną A, glikokortykosteroidami, metotreksatem, azatiopryną, terapia dupilumabem, mokre opatrunki. [13]

W przypadku zmian zapalnych stosuje się terapię aktywną, nanosząc miejscowo 1-2 razy dziennie glikokortykosteroidy lub inhibitory kalcyneuryny. Stopień penetracji glikokortykosteroidów przez skórę jest największy w okolicach genitalnych, fałdach skórnych, w obrębie powiek i twarzy. W tych miejscach istnieje największe ryzyko pojawienia się działań niepożądanych takich jak ścieńczenie skóry, rozstępy, zapalenie okołoustne i trądzik posteroïdowy. Bezpieczniejszą alternatywę stanowią inhibitory kalcyneuryny: takrolimus, pimekrolimus – niesteroidowe środki immunomodulujące. [14]

Po ustąpieniu ostrych zmian zapalnych rekomenduje się terapię proaktywną - podtrzymującą. Polega ona na aplikacji maści z takrolimusem w miejsca, gdzie zwykle pojawiał się wyprysk, po jego remisji, z mniejszą częstością – 2 razy w tygodniu. Terapia proaktywna ma na celu likwidację minimalnego procesu zapalnego znajdującego się w głębszych warstwach skóry. Takie postępowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby, poprawia jakość życia i obniża koszt leczenia. [15]

W terapii atopowego zapalenia skóry o umiarkowanym i ciężkim przebiegu stosuje się mokre opatrunki. Bezpośrednio na skórę stosuje się sól fizjologiczną emolient lub glikokortykosteroid. Następnie nakłada się pierwszą, wilgotną warstwę opatrunku, a na nią drugą, suchą. Mokre opatrunki tworzą barierę mechaniczną przed czynnikami środowiska zewnętrznego i zabezpieczają skórę przed drapaniem. Terapia ma zastosowanie w leczeniu zmian przewlekłych, opornych na tradycyjne leczenie miejscowe. [16]

Dodatkowo, niezależnie od wyniku uzyskanego w skali SCORAD, u każdego pacjenta wdraża się terapię podstawową, obejmującą odpowiednią pielęgnację skóry atopowej. Zaleca się krótkie, 5-10 minutowe kąpiele w wodzie o temperaturze 30-33°C z zastosowaniem preparatów mydłozastępczych, odpowiednich dla skóry atopowej. Istotne jest utrzymywanie fizjologicznego kwaśnego pH skóry, co hamuje wzrost *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*. Po zakończeniu kąpieli należy delikatnie osuszyć skórę bawełnianym ręcznikiem, a następnie zaaplikować na skórę emolienty, optymalnie w czasie do 3 minut. [16, 17]

Pacjenci z atopowym zapaleniem skóry są narażeni na zakażenie zmienionej chorobowo skóry przez bakterie, wirusy oraz grzyby. Należy zapobiegać infekcjom poprzez stosowanie na skórę środków antyseptycznych. Jedną z metod terapeutycznych znacząco obniżającą aktywność choroby jest kąpiel w roztworze 0,005% podchlorynu sodu powtarzana 2 razy w tygodniu. Podchloryn sodu wykazuje działanie przeciwbakteryjne oraz wpływa korzystnie na grubość oraz proliferację naskórka. [18]

W przypadku atopowego zapalenia skóry o podłożu alergicznym, przy wiedzy o określonym alergenie będącym czynnikiem drażniącym, w leczeniu można stosować dietę eliminacyjną oraz immunoterapię swoistą. [19]

Leczenie biologiczne

W leczeniu postaci umiarkowanej i ciężkiej atopowego zapalenia skóry możliwe jest zastosowanie leków biologicznych.

Dupilumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne blokujące receptor IL-4R α , do którego przyłączają się IL-4 oraz IL-13. Od 2017r. jest rekomendowany w terapii dla

dorosłych i nastolatków powyżej 12 roku życia [20]. W 2022r. potwierdzono bezpieczeństwo stosowania dupilumabu populacji pediatrycznej i został on wprowadzony do leczenia dzieci w wieku od 6 lat. Terapia dupilumabem powodowała złagodzenie zmian skórnych, zmniejszenie świądu i tym samym ograniczenie zaburzeń snu, co przekłada się na znaczną poprawę jakości życia pacjentów. Ponadto, Dupilumab, w porównaniu z placebo, zmniejszał ryzyko wystąpienia nowej lub nasilenia się dotychczas rozpoznawanej choroby alergicznej, hamując tym samym postęp marszu atopowego, . [21] Wśród objawów niepożądanych wymienia się zapalenie spojówek, bóle głowy oraz reakcje miejscowe w okolicy iniekcji leku. [22]

Lebrikizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne będące antagonistą IL-13. Jego działanie polega zarówno na neutralizacji tej cytokiny, jak i ograniczeniu jej wiązania z receptorem IL-4R α . Nie wpływa jednak na wiązanie IL-13 z receptorem IL-13R α . Lebrikizumab ogranicza działanie IL-13 w zakresie destrukcji bariery skórno-naskórkowej, deregulacji mechanizmów immunologicznych oraz wywoływania świądu. [23] Lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów. Możliwe działania niepożądane to infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa oraz zatok, bóle głowy, ból i zmiany skórne w miejscu iniekcji. [24]

Tralokinumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne wiążące IL-13 i blokujące wiązanie z receptorami IL-4R α oraz IL-13R α . Terapia łagodzi zmiany skórne dzięki zmniejszeniu grubości naskórka i uszczelnieniu bariery skórno-naskórkowej, na co wskazuje zwiększenie stężenia lorikryny. Udowodniono również zmniejszenie kolonizacji skóry przez *Staphylococcus aureus*. [25] Możliwe działania niepożądane leku obejmują wystąpienie infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia spojówek oraz wyprysk opryszczkowy. [26]

Nemolizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko IL -31R α – receptorowi interleukiny 31, która poprzez bezpośrednią stymulację nerwów odpowiada za wytworzenie patologicznego świądu. [27] Lek jest wysoce skuteczny w redukcji świądu, a efekty działania są widoczne już po drugim dniu stosowania. W efekcie, aktywność choroby oceniana w skali EASI oraz SCORAD znacząco się obniża. [28]

Inhibitory kinazy JAK – Kinazy JAK stanowią rodzinę niereceptorowych kinaz tyrozynowych. Należą do nich kinazy JAK1, JAK2, JAK3 oraz TYK2 –kinaza tyrozynowa 2. Białka te regulują transdukcję sygnałów pochodzących od cytokin i ich receptorów, poprzez fosforylację STAT (Signal Transducers and Activator of Transcription). Aktywowane w ten sposób czynniki transkrypcyjne wnikają do jądra komórkowego i modulują ekspresję genów. Zahamowanie szlaku JAK/STAT ogranicza reakcję zapalną stanowiącą podstawę rozwoju

m.in. atopowego zapalenia skóry. [29] Inhibitory kinaz tyrozynowych, w przeciwieństwie do przeciwciał monoklonalnych podawanych podskórnio, stosuje się doustnie (barycytinib, upadacytinib, abrocycytynib) lub miejscowo (deglocycytynib, tofacycytynib, ruxolitynib). [30] Leki stosowane miejscowo wydają się być bardziej skuteczne od substancji stosowanych doustnie. [31] Charakteryzuje je szybkość działania – udowodniono redukcję świądu już po mniej niż 24 godzinach od aplikacji. Są to leki stosunkowo bezpieczne, jednak nie zaleca się ich stosowania, jeśli zmieniona chorobowo skóra stanowi więcej niż 20% powierzchni ciała. [32] Inhibitory JAK są z powodzeniem stosowane nie tylko w terapii atopowego zapalenia skóry, lecz także łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, łysienia plackowatego oraz bielactwa. [33]

Podsumowanie

Atopowe zapalenie skóry jest schorzeniem wpływającym negatywnie na jakość życia pacjentów. Niemożliwe jest leczenie przyczynowe choroby. Postępowanie polega na łagodzeniu świądu, nawilżaniu oraz odpowiedniej pielęgnacji skóry. Intensywność terapii oraz rodzaj stosowanych leków zależy od aktywności choroby ocenionej w skali SCORAD. Coraz większa wiedza o immunologicznych mechanizmach prowadzących do rozwoju choroby pozwala na syntezę leków biologicznych, działających poprzez zahamowanie reakcji zapalnej Th2-zależnej na różnych jej etapach. Najnowsze doniesienia o lekach biologicznych potwierdzają ich skuteczność oraz bezpieczeństwo w terapii atopowego zapalenia skóry.

Author's contribution

Conceptualization – Karolina Włodarczyk-Cybulska and Natalia Sergiel; methodology – Aleksandra Serwik-Trandasir; check – Karolina Miszczyk; formal analysis – Patrycja Maj; investigation – Piotr Mozer; resources – Malwina Gonet; data curation – Michał Lazar; rough preparation – Karolina Włodarczyk-Cybulska; review and editing – Jakub Maternia; supervision – Agata Kania; project administration – Natalia Sergiel.

All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest for this work.

References

- [1] Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2022 Sep;35(9):e15636. doi: 10.1111/dth.15636. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35703351; PMCID: PMC9541568.
- [2] Saeki H, Ohya Y, Furuta J, Arakawa H, Ichiyama S, Katsunuma T, Katoh N, Tanaka A, Tsunemi Y, Nakahara T, Nagao M, Narita M, Hide M, Fujisawa T, Futamura M, Masuda K, Matsubara T, Murota H, Yamamoto-Hanada K; Committee for Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2021, The Japanese Society of Allergology, The Japanese Dermatology Association. Executive summary: Japanese guidelines for atopic dermatitis (ADGL) 2021. *Allergol Int*. 2022 Oct;71(4):448-458. doi: 10.1016/j.alit.2022.06.009. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36064654.
- [3] Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*. 2017 Jun;23(8 Suppl):S115-S123. PMID: 28978208.
- [4] Huang IH, Chung WH, Wu PC, Chen CB. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol*. 2022 Dec 8;13:1068260. doi: 10.3389/fimmu.2022.1068260. PMID: 36569854; PMCID: PMC9773077.
- [5] Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic Dermatitis in Children and Adults—Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2023 Mar 31;120(13):224-234. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0011. PMID: 36747484; PMCID: PMC10277810.
- [6] Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 1:8-16. doi: 10.1159/000370220. Epub 2015 Apr 24. PMID: 25925336.
- [7] 2021. *Allergol Int*. 2022 Oct;71(4):448-458. doi: 10.1016/j.alit.2022.06.009. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36064654.
- [8] Tamagawa-Mineoka R, Katoh N. Atopic Dermatitis: Identification and Management of Complicating Factors. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 11;21(8):2671. doi: 10.3390/ijms21082671. PMID: 32290423; PMCID: PMC7215488.

- [9] Kulthanan K, Tuchinda P, Nitiyarom R, Chunharas A, Chantaphakul H, Aunhachoke K, Chularojanamontri L, Rajatanavin N, Jirapongsananuruk O, Vichyanond P, Chatchatee P, Sangsupawanich P, Wananukul S, Singalavanija S, Trakanwittayarak S, Rerkpattanapipat T, Thongngarm T, Wisuthsarewong W, Limpongsanurak W, Kamchaisatian W, Noppakun N. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2021 Sep;39(3):145-155. doi: 10.12932/AP-010221-1050. PMID: 34246205.
- [10] Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic Dermatitis in Children and Adults—Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2023 Mar 31;120(13):224-234. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0011. PMID: 36747484; PMCID: PMC10277810.
- [11] Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port*. 2019 Sep 2;32(9):606-613. doi: 10.20344/amp.11963. Epub 2019 Sep 2. PMID: 31493365.
- [12] Dutta A, De A, Das S, Banerjee S, Kar C, Dhar S. A Cross-Sectional Evaluation of the Usefulness of the Minor Features of Hanifin and Rajka Diagnostic Criteria for the Diagnosis of Atopic Dermatitis in the Pediatric Population. *Indian J Dermatol*. 2021 Nov-Dec;66(6):583-590. doi: 10.4103/ijd.ijd_1046_20. PMID: 35283501; PMCID: PMC8906322.
- [13] Klasa B, Cichocka-Jarosz E. Atopic Dermatitis - Current State of Research on Biological Treatment. *J Mother Child*. 2020 Jul 29;24(1):53-66. doi: 10.34763/jmotherandchild.2020241.2003.0000010. PMID: 33074181; PMCID: PMC8518108.
- [14] Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis - an update on safety issues. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012 Mar;10(3):167-72. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07791.x. Epub 2011 Oct 6. PMID: 21974750.
- [15] Wollenberg A, Werfel T, Ring J, Ott H, Gieler U, Weidinger S. Atopic Dermatitis in Children and Adults—Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2023 Mar

31;120(13):224-234. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0011. PMID: 36747484; PMCID: PMC10277810.

[16] Sala-Cunill A, Lazaro M, Herráez L, Quiñones MD, Moro-Moro M, Sanchez I; Skin Allergy Committee of Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology (SEAIC). Basic Skin Care and Topical Therapies for Atopic Dermatitis: Essential Approaches and Beyond. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018 Dec;28(6):379-391. doi: 10.18176/jiaci.0293. Epub 2018 Jul 13. PMID: 30004024.

[17] Elias PM. Optimizing emollient therapy for skin barrier repair in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 May;128(5):505-511. doi: 10.1016/j.anai.2022.01.012. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35065300; PMCID: PMC9979622.

[18] Galli E, Fortina AB, Ricci G, Maiello N, Neri I, Baldo E, Berti I, Bonamonte D, Capra L, Carboni E, Carello R, Caroppo F, Cavagni G, Chinellato I, Cipriani F, Comberiati P, Diociaiuti A, Di Lernia V, Duse M, Filippeschi C, Giannetti A, Giovannini M, Licari A, Marseglia GL, Pace M, Patrizi A, Pajno GB, Peroni D, Villani A, Eichenfield L. Narrative review on the management of moderate-severe atopic dermatitis in pediatric age of the Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology (SIAIP), of the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP) and of the Italian Society of Pediatrics (SIP). *Ital J Pediatr*. 2022 Jun 14;48(1):95. doi: 10.1186/s13052-022-01278-7. PMID: 35701810; PMCID: PMC9195338.

[19] Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int*. 2020 Apr;69(2):204-214. doi: 10.1016/j.alit.2019.08.013. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31648922.

[20] Ratchataswan T, Banzon TM, Thyssen JP, Weidinger S, Guttman-Yassky E, Phipatanakul W. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar;9(3):1053-1065. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.034. PMID: 33685604; PMCID: PMC7951162.

[21] Geba GP, Li D, Xu M, Mohammadi K, Attre R, Ardeleanu M, Musser B. Attenuating the atopic march: Meta-analysis of the dupilumab atopic dermatitis database for incident

allergic events. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Mar;151(3):756-766. doi: 10.1016/j.jaci.2022.08.026. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36084766.

[22] Napolitano M, Fabbrocini G, Neri I, Stingeni L, Boccaletti V, Piccolo V, Amoruso GF, Malara G, De Pasquale R, Di Brizzi EV, Diluvio L, Bianchi L, Chiricozzi A, Di Guida A, Del Duca E, Moschese V, Di Lernia V, Dragoni F, Gruber M, Hansel K, Licari A, Manti S, Leonardi S, Mastorino L, Ortoncelli M, Provenzano E, Palermo A, Patella V, Peduto T, Pezzolo E, Piras V, Potestio L, Battista T, Satta R, Termine S, Palma P, Zangari P, Patruno C. Dupilumab Treatment in Children Aged 6-11 Years With Atopic Dermatitis: A Multicentre, Real-Life Study. *Paediatr Drugs.* 2022 Nov;24(6):671-678. doi: 10.1007/s40272-022-00531-0. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36028611; PMCID: PMC9417930.

[23] Labib A, Ju T, Yosipovitch G. Managing Atopic Dermatitis with Lebrikizumab - The Evidence to Date. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022 Jun 8;15:1065-1072. doi: 10.2147/CCID.S295672. PMID: 35702658; PMCID: PMC9188775.

[24] Loh TY, Hsiao JL, Shi VY. Therapeutic Potential of Lebrikizumab in the Treatment of Atopic Dermatitis. *J Asthma Allergy.* 2020 Feb 11;13:109-114. doi: 10.2147/JAA.S211032. PMID: 32104006; PMCID: PMC7023853.

[25] Duggan S. Tralokinumab: First Approval. *Drugs.* 2021 Sep;81(14):1657-1663. doi: 10.1007/s40265-021-01583-1. Erratum in: *Drugs.* 2021 Sep 17;; Erratum in: *Drugs.* 2021 Sep 24;; PMID: 34406631; PMCID: PMC8519819.

[26] Abduelmula A, Rankin BD, Mufti A, Yeung J, Prajapati VH. Tralokinumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Adults. *Skin Therapy Lett.* 2023 Jan;28(1):1-6. PMID: 36657434.

[27] Tsuji G, Yamamura K, Kawamura K, Kido-Nakahara M, Ito T, Nakahara T. Novel Therapeutic Targets for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Biomedicines.* 2023 Apr 27;11(5):1303. doi: 10.3390/biomedicines11051303. PMID: 37238974; PMCID: PMC10215969.

[28] Serra-Baldrich E, Santamaría-Babí LF, Francisco Silvestre J. Nemolizumab: An Innovative Biologic Treatment to Control Interleukin 31, a Key Mediator in Atopic

Dermatitis and Prurigo Nodularis. *Actas Dermosifiliogr.* 2022 Jul-Aug;113(7):674-684. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2021.12.014. Epub 2021 Dec 23. PMID: 35842249.

[29] Kim JHK, Samra MS. Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Children; Focusing on Th2 Cytokine Receptor Antagonists and Janus Kinase Inhibitors. *Clin Exp Pediatr.* 2023 Jun 14. doi: 10.3345/cep.2022.00346. Epub ahead of print. PMID: 37321570.

[30] Tsiogka A, Kyriazopoulou M, Kontochristopoulos G, Nicolaidou E, Stratigos A, Rigopoulos D, Gregoriou S. The JAK/STAT Pathway and Its Selective Inhibition in the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022 Jul 29;11(15):4431. doi: 10.3390/jcm11154431. PMID: 35956047; PMCID: PMC9369061.

[31] Li C., Sun X., Zhao K., Meng F., Li L., Mu Z., Han X. Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology.* 2022;238:725–735. doi: 10.1159/000518541.

[32] Miot HA, Criado PR, de Castro CCS, Ianhez M, Talhari C, Ramos PM. JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2023 May 23:S0365-0596(23)00114-9. doi: 10.1016/j.abd.2023.03.001. Epub ahead of print. PMID: 37230920.

[33] Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2022 Jan;21(1):21-40. doi: 10.1038/s41573-021-00266-6. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34417579; PMCID: PMC8377708.