

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 I. Prophylaxis, topical treatment and phototherapy

Atopowe zapalenie skóry. Interdyscyplinarne rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, Polskiego Towarzystwa Alergologicznego, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Część I. Profilaktyka, leczenie miejscowe i fototerapia

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 Sokolowska-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 Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

²Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Polska

³Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Polska

⁴Klinika Dermatologii i Immunodermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

⁵Katedra i Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

⁶Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieków Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

⁷Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Polska

⁸Klinika Pediatrii i Onkologii Dziecięcej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie, Polska

⁹Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii Uniwersytetu Jagiellońskiego *Collegium Medicum* w Krakowie, Polska

¹⁰Oddział Dermatologii Szpitala Specjalistycznego im. S. Żeromskiego w Krakowie, Polska

¹¹Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

¹²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

¹³Klinika Dermatologii Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach, Polska

¹⁴Klinika Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Polska

¹⁵Zakład i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Rzeszowskiego, Polska

¹⁶Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019, 106, 354–371

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.88253>

**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

Atopic dermatitis is a chronic and recurrent inflammatory dermatosis with concomitant intensive pruritus, and is diagnosed both in children and adults. Atopic dermatitis -patients are predisposed to have bacterial, viral and fungal skin infections; they also suffer from an increased risk of developing food allergies (especially, at an infantile age), allergic rhinitis, or bronchial asthma (a so-called atopic march). Currently, an increasing atopic dermatitis incidence constitutes a serious medical problem that regards not only dermatology and allergology, but also paediatrics, and family medicine. The basis for atopic dermatitis treatment and prophylaxis is restoration of epidermal barrier functions by means of tailored emollients. Atopic dermatitis therapies should effectively eliminate clinical symptoms of the disease, prevent exacerbations as well as complications, and improve patients' quality of life.

STRESZCZENIE

Atopowe zapalenie skóry jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, przebiegającą z intensywnym świądem, rozpoznawaną zarówno u dzieci, jak i osób dorosłych. U chorych na atopowe zapalenie skóry występuje skłonność do zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych skóry oraz podwyższone ryzyko rozwoju alergii pokarmowej (szczególnie w okresie wczesnodziecięcym), alergicznego nieżytu nosa lub astmy oskrzelowej (tzw. marsz atopowy). Zwiększająca się liczba zachorowań na atopowe zapalenie skóry stanowi obecnie poważny problem medyczny, który dotyczy nie tylko dermatologii i alergologii, lecz także pediatrii i medycyny rodzinnej. Podstawą leczenia i profilaktyki atopowego zapalenia skóry jest przywracanie zaburzonych funkcji bariery naskórkowej za pomocą indywidualnie dobranych emolientów. Terapia atopowego zapalenia skóry powinna skutecznie eliminować kliniczne objawy choroby, zapobiegać zaostrzeniom i powikłaniom oraz poprawiać jakość życia pacjentów.

Key words: atopic dermatitis, allergic march, elimination diet, emollients, topical glucocorticoids, topical calcineurin inhibitors, proactive therapy, wet dressings.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, marsz alergiczny, dieta eliminacyjna, emolienty, miejscowe glikokortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcineuryny, terapia proaktywna, mokre opatrunki.

INTRODUCTION

Atopic dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is a common chronic recurrent non-infectious inflammatory disease that most often appears in early childhood and may persist for life. The disease is characterized by periods or exacerbations and remissions. The main symptoms include: intense pruritus and skin dryness, erythematous inflammatory skin lesions with eczematous morphology; chronic phase of the disease involves thickening (lichenization) and exfoliation of the epidermis. Patients tend to suffer from recurrent bacterial, viral and fungal skin infections. The lesions are most often

WPROWADZENIE

Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry (AZS), inaczej wyprysk atopowy, to bardzo częsta, przewlekła, nawrotowa, niezakaźna choroba zapalna, która zwykle pojawia się we wczesnym dzieciństwie i może utrzymywać się przez całe życie. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Głównymi jej objawami są: silny świąd i suchość skóry, rumieniowe, zapalne zmiany skórne o morfologii wyprysku, a w fazie przewlekłej choroby pogrubienie (zliszajowacenie lub lichenifikacja) i złuszczenie naskórka. U pacjentów występuje skłonność do nawrotowych zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych skóry.

form on the bends of elbows and knees, on the face and neck, but they may also cover the skin of the entire body (erythroderma). The site of exanthemata is age-related. Atopic dermatitis is a result of complex genetic, epigenetic, environmental and immunological interactions with a concomitant epidermal barrier defect [1, 2].

During the first years of life, AD incidence is similar in both sexes; after the age of 6, prevalence of the female sex over male is noted (3 : 2) [3, 4]. Atopic dermatitis usually starts in early childhood. It is believed that in 45% of infants symptoms appear before the 6th month of life, and in 50% before they are 1 y/o. In 40–80% of children the disease tends to recede before the age of 5, and in 20% of patients it is present till adulthood. In one out of four adult AD-patients, the disease develops *de novo* [5, 6]. Large cities in Poland have been experiencing an increase in AD incidence. The AD incidence percentage among children ranges from 4.7 to 9.2%, and among adults from 0.9% to 1.4% [7].

Chronic course of the disease and continual pruritus significantly decrease the quality of life of patients and their families, and lead to serious socio-economic consequences. Sleep disorders, absence at school and work, and social isolation may be the reasons behind depression, and even suicidal thoughts.

Allergic march

Atopic dermatitis may be concomitant with other IgE-dependent atopic diseases: bronchial asthma, allergic upper respiratory congestion and catarrhal conjunctivitis, and sometimes even food allergies. Epidemiological studies and clinical observations indicate the existence of a specific sequence of occurrence of atopic diseases. This phenomenon was called an allergic march and does not always have a classic course. About 34% of AD-patients develop allergic rhinitis, 20–35% – asthma, and 15% – clinical symptoms of food allergies. Genetic factors and external factors such as stress, eating habits, infections, cigarette smoke, or smog, mainly predispose individuals to develop an allergic disease and allergic march [1, 2].

TREATMENT – GENERAL RECOMMENDATIONS

An increase in AD incidence constitutes a serious medical and therapeutic problem that regards not only dermatology and allergology, but also paediatrics and family medicine [1, 2, 8–10]. While commencing the AD treatment, not only should patient's age and site of skin lesions be taken into account, but also intensity of the inflammation (table 1), and concomitant diseases, including: infections, contact allergy, food allergy, eye diseases, mental diseases, obesity, and cardiovascular

Zmiany najczęściej pojawiają się w okolicach zgięć łokciowych i kolanowych, w obrębie skóry twarzy i szyi, ale mogą też obejmować skórę całego ciała (erythrodermia). Lokalizacja wykwitów zależy od wieku. Atopowe zapalenie skóry jest wynikiem złożonych interakcji czynników genetycznych, epigenetycznych, środowiskowych i immunologicznych z nakładającym się defektem bariery naskórkowej [1, 2].

W pierwszych latach życia częstość występowania AZS u obu płci jest podobna, dopiero po 6. roku życia stwierdza się przewagę płci żeńskiej nad męską (3 : 2) [3, 4]. Atopowe zapalenie skóry najczęściej rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie. Uważa się, że u 45% dzieci objawy pojawiają się do 6. miesiąca życia, a u 50% do 1. roku życia. U 40–80% dzieci choroba ma tendencję do ustępowania przed 5. rokiem życia, a u 20% pacjentów utrzymuje się do wieku dorosłego. U jednego z czterech dorosłych pacjentów z AZS choroba rozwija się *de novo* [5, 6]. W dużych miastach w Polsce obserwuje się wzrost występowania AZS. Odsetek chorych na AZS wśród dzieci mieści się w przedziale od 4,7% do 9,2%, a wśród osób dorosłych od 0,9% do 1,4% [7].

Przewlekły przebieg choroby oraz stale utrzymujący się świąd istotnie obniżają jakość życia pacjentów i ich rodzin oraz mają poważne konsekwencje socjoekonomiczne. Zaburzenia snu, absencja w szkole i w pracy oraz izolacja społeczna mogą być przyczyną depresji, a nawet myśli samobójczych.

Marsz alergiczny

Atopowe zapalenie skóry może współistnieć z innymi zależnymi od IgE chorobami atopowymi, takimi jak astma oskrzelowa, alergiczny nieżyt górnych dróg oddechowych i spojówek, a czasami alergica pokarmowa. Badania epidemiologiczne oraz obserwacje kliniczne wskazują na istnienie określonej sekwencji występowania schorzeń atopowych. Zjawisko to zostało nazwane marszem alergicznym i nie zawsze ma klasyczny przebieg. U około 34% chorych na AZS dochodzi do rozwoju alergicznego nieżyty nosa, u 20–35% do rozwoju astmy, a u 15% do wystąpienia klinicznych objawów alergii pokarmowej. Do wystąpienia choroby alergicznej i marszu alergicznego predysponują głównie czynniki genetyczne oraz czynniki zewnątrzpochodne, takie jak stres, sposób odżywiania, infekcje, dym papierosowy, smog [1, 2].

LECZENIE – WSKAZANIA OGÓLNE

Wzrost zachorowań na AZS stanowi poważny problem medyczny i terapeutyczny, który dotyczy nie tylko dermatologii i alergologii, lecz także pediatrii i medycyny rodzinnej [1, 2, 8–10]. Rozpoczynając leczenie AZS, oprócz wieku pacjenta i lokalizacji zmian skórnych należy brać pod uwagę nasilenie stanu zapalnego (tab. 1), a także schorzenia towarzyszące, takie jak infekcje, alergica kontaktowa, alergica

diseases [8–10]. Contact eczema is confirmed in about 50% of children with initial diagnosis of AD [11, 12].

Special scales are used to objectively measure the intensity of skin lesions in AD [13]. SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) has been recognized to be the most reliable tool to measure clinical symptoms of AD – together with EASI (Eczema Area and Severity Index) [13, 14]. SCORAD allows for assessing the area of involved skin, and the intensity of particular skin symptoms (dryness, erythema, oedema, effusion, erosions, lichenization) on a point scale from 0 to 3. Moreover, SCORAD includes the assessment of subjective symptoms: sleep disorders and pruritus intensity from 0 to 10; the assessment is provided by the patient. It is available for physicians as a computer or smartphone application. The scale facilitates treatment monitoring and objectivizing treatment results. The PO-SCORAD (Patient-Oriented Scoring Atopic Dermatitis) version based on SCORAD was created for patients. It correlates well with SCORAD, and correlates better with other scales that assess quality of life (e.g. DLQI) [13, 15]. It is available as a convenient computer or smartphone application (<https://www.poscorad.com/#/poscorad/pl>). The application allows patients to assess the intensity of the disease themselves, and track its intensity; it also reminds the patients to use emollients, and sends information to physicians during the period between appointments. By introducing elements of self-assessment, treatments are more effective and less costly, while patients' quality of life is improving [16].

EASI scale allows for assessing intensity of lesions from 0 to 3. The scale does not include subjective symptoms. It is mainly used in clinical studies. Other, less common scales that assess intensity of lesions in AD are POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) and IGA (Investigators' Global Assessment) [15].

The basis for AD treatment is a combination of everyday emollient therapy that restores epidermal barrier functions and anti-inflammatory treatment with simultaneous avoidance of contact with allergens and irritating factors (tables 1 and 2). During periods of disease exacerbations, possible concomitant bacterial, viral or fungal infections should be taken into account, and proper antimicrobial treatment should be applied. If the topical therapy fails to bring improvements, it is recommended to commence phototherapy or systemic treatment [17–19].

PRIMARY THERAPY

Education

Lack of co-operation from the patient's side and/or caretaker's is a common reason behind therapy's failure, and thus, educational programs, "schools of atopy", informational leaflets, films, etc. are necessary

pokarmowa, choroby oczu, choroby psychiczne, otyłość, choroby sercowo-naczyniowe [8–10]. U około 50% dzieci ze wstępnym rozpoznaniem AZS stwierdza się alergiczny wyprysk kontaktowy [11, 12].

Do obiektywnego pomiaru nasilenia zmian skórnych w AZS wykorzystuje się specjalnie skonstruowane skale [13]. Skalę SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) uznano, obok skali EASI (*Eczema Area and Severity Index*), za najbardziej wiarygodne narzędzie do mierzenia klinicznych objawów AZS [13, 14]. Za pomocą skali SCORAD oceniana jest powierzchnia skóry zajętej chorobą wraz z nasileniem poszczególnych objawów skórnych (suchość, rumień, obrzęk, wysięk, nadżerki, lichenifikacja) w punktach od 0 do 3. Ponadto skala SCORAD uwzględnia ocenę objawów subiektywnych, takich jak zaburzenia snu i nasilenie świądu, od 0 do 10, dokonywaną przez pacjenta. Dostępna jest w wersji dla lekarza w prostej aplikacji na komputer i smartfon. Skala ta pomaga w monitorowaniu leczenia i obiektywizowaniu jego efektów. Wersja PO-SCORAD (*Patient Oriented SCORing Atopic Dermatitis*) oparta na skali SCORAD została stworzona dla pacjentów. Dobrze koreluje ze skalą SCORAD i lepiej niż inne narzędzia koreluje ze skalami oceniającymi jakość życia (np. DLQI) [13, 15]. Dostępna jest w wygodnej aplikacji na komputer i smartfon (<https://www.poscorad.com/#/poscorad/pl>). Aplikacja umożliwi pacjentowi ocenę i śledzenie nasilenia choroby, przypomina o stosowaniu emolientów, a także pozwala na przesyłanie informacji lekarzowi między wizytami. Wprowadzając elementy samooceny, podnosi efektywność i obniża koszty leczenia oraz poprawia jakość życia pacjentów [16].

Za pomocą skali EASI ocenia się nasilenie zmian chorobowych w punktach od 0 do 3. Skala ta nie uwzględnia objawów subiektywnych, stosowana jest głównie w badaniach klinicznych. Inne, rzadziej stosowane narzędzia oceny nasilenia zmian chorobowych w AZS to skala POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*) i IGA (*Investigators' Global Assessment*) [15].

Podstawę leczenia AZS stanowi połączenie codziennej terapii emolientowej, przywracającej zaburzone funkcje bariery naskórkowej, z leczeniem przeciwwzapalnym, przy jednoczesnym unikaniu kontaktu z alergenami i czynnikami drażniącymi (tab. 1 i 2). W okresie zaostrzeń choroby należy rozważyć współistnienie infekcji bakteryjnej, wirusowej lub grzybiczej i zastosować odpowiednie leczenie przeciwdrobnoustrojowe. Jeżeli terapia miejscowa nie przynosi poprawy, zaleca się dołączenie fototerapii lub leczenia systemowego [17–19].

TERAPIA PODSTAWOWA

Edukacja

Brak współpracy ze strony pacjenta i/lub opiekunów jest częstą przyczyną niepowodzenia terapii, dlatego programy edukacyjne, „szkoły atopii”,

Table 1. Atopic dermatitis (AD) therapy depending on the intensity of the disease according to SCORAD [17–19] (the next steps in the table complement previous treatment)

Severe AD SCORAD > 50	Hospitalization Cyclosporine A (CyA) Dupilumab Methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF) Azathioprine (AZA) Oral GCs (maximum for 7 days)
Moderate AD SCORAD 25–50	Wet dressings Climate therapy Psychological/psychiatric interventions Phototherapy: UVB 311, UVA 1, PUVA (adults) Proactive therapy
Mild AD SCORAD < 25	Antiseptics Topical calcineurin inhibitors Topical glucocorticosteroids (topical GCs)
Primary therapy	Emollient therapy Avoid clinically significant allergens EDUCATION

Table 2. Primary AD therapy

Emollient therapy	Direct application of emollients on the inflammation is tolerated badly It is best to use anti-inflammatory drugs (topical GCs, topical calcineurin inhibitors) Apply at least 2–3 times a day! Glycerol is better tolerated than urea and sodium chloride Propylene glycol causes irritation easily and should not be used It is recommended to use emollients without protein allergens and haptens
Skin cleaning	Gently and thoroughly; mechanically Cleaning substances with/without aseptic substances Proper galenic forms Physiological pH within the 5.5–6 range Fast baths ≤ 5 min, temp. 27–30°C Adding to the bath 1/2 glass of sodium hypochlorite eliminates pruritus
Education	Apply proper amounts of emollients (250–500 g/week) Explain/demonstrate how to use them When using different topical drugs, keep a time gap At least once a year remind about the recommendations!

and significant parts of the treatment. The patient and/or their caretaker should actively participate in the treatment process and have sufficient amount of information regarding the disease. When patients understand the necessity of continual long-term and often multi-specialist treatment, the efficacy is much improved [20–30].

Tabela 1. Terapia atopowego zapalenia skóry (AZS) w zależności od stopnia nasilenia choroby wg skali SCORAD [17–19] (kolejne etapy w tabeli stanowią uzupełnienie poprzedniego leczenia)

Ciężkie AZS SCORAD > 50	Hospitalizacja Cyklosporyna A (CyA) Dupilumab Metotreksat (MTX), mykofenolan mofetylu (MMF) Azatiopryna (AZA) Doustne GKS (maksymalnie przez 7 dni)
Umiarkowane AZS SCORAD 25–50	Mokre opatrunki Klimatoterapia Interwencje psychologiczne lub psychiatryczne Fototerapia: UVB 311, UVA1, PUVA (dorośli) Terapia proaktywna
Łagodne AZS SCORAD < 25	Antyseptyki Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS)
Terapia podstawowa	Terapia emolientowa Unikanie klinicznie istotnych alergenów EDUKACJA

Tabela 2. Terapia podstawowa w AZS

Terapia emolientowa	Bezpośrednie stosowanie emolientów na skórę ze stanem zapalnym jest źle tolerowane Najpierw należy zastosować leki przeciwzapalne (mGKS, mIK) Stosowanie minimum 2–3 razy dziennie! Glicerol jest lepiej tolerowany niż mocznik i chlorek sodu Glikol propylenowy często podrażnia i nie powinien być stosowany Zaleca się stosowanie emolientów pozbawionych białkowych alergenów i haptentów
Oczyszczanie skóry	Delikatne i dokładne, mechaniczne Środki myjące z substancjami aseptycznymi lub bez nich Odpowiednie formy galenowe pH fizjologiczne, w granicach 5,5–6 Szybka kąpiel ≤ 5 min, temp. 27–30°C Dodanie do wanny 1/2 szklanki podchlorynu sodu eliminuje świąd
Edukacja	Stosowanie odpowiednich dawek emolientów (250–500 g/tydzień) Należy wytłumaczyć lub zademonstrować, jak stosować terapię Zachowanie odstępów czasowych, gdy stosowane są różne leki miejscowe Należy przypominać zalecenia przynajmniej raz w roku!

ulotki informacyjne, filmy itp. są bardzo potrzebnymi i ważnym elementem leczenia. Chory i/lub jego opiekunowie powinni aktywnie uczestniczyć w procesie leczenia i mieć wystarczającą ilość informacji o chorobie. Zrozumienie przez pacjenta konieczności stałego i przewlekłego, często wielospecjalistycznego leczenia znacznie poprawia skuteczność terapii [20–30].

Prophylaxis

Primary prophylaxis – regards children in the risk group that do not have any disease symptoms. Its aim is to prevent the disease development. Activities associated with primary prophylaxis include prolonged breastfeeding, refraining from smoking during pregnancy, limiting exposure to airborne allergens, mainly dust mites, and application of emollients from the first day of life. Both in children with population risk and in high-risk groups, it is recommended to breastfeed exclusively until the 4–6 month of life. Breastfeeding allows for limiting the adverse reactions to protein from other species. Moreover, human milk satisfies all nutritional needs, it is a natural and the most balanced food; it contains a number of biologically active substances with immunological value, among others.

Secondary prophylaxis – regards patients, in whom early symptoms of the disease were confirmed. Its aim is to prevent the appearance or exacerbation of symptoms. Emollient therapy (every 4–6 h), avoidance of irritating factors and stress, as well as elimination of allergens responsible for the symptom appearance are recommended. An important part of this prophylaxis types is vocational guidance service.

Tertiary prophylaxis – recommended in patients with full-blown AD in order to decrease the intensity of symptoms and frequency of their recurrence, and to prevent the development of concomitant diseases. This type of prophylaxis includes psychological counselling, and education of patients in order to teach them how to control the symptoms and live with the disease [31].

While taking patient's history, factors that potentially intensify the clinical symptoms should be looked for. Most frequently these include: exposure to airborne and contact allergens, food, various environmental irritating factors (including cigarette smoke and microorganisms), climate factors, stress, and disorders of the hormonal balance [17, 18, 32]. Not every AD-patient reacts to all of the abovementioned factors. Hypersensitivity to airborne allergens regards most often older children and youths as well as adults [33]. Prophylaxis includes avoidance of clinically significant allergens for a given patients, i.e. pollen (from trees, shrubs, grasses, weeds, grains) during pollination time, allergens associated with dust mites, and contact allergens in case of positive test results and their connection to clinical symptoms [18]. Room ventilation and spending less time in closed spaces are important parts of the therapy.

Elimination diet

Elimination diet is recommended in patients to determine the etiopathogenetic connections between food

Profilaktyka

Profilaktyka pierwotna dotyczy dzieci z grup ryzyka bez żadnych objawów chorobowych. Jej celem jest zapobieganie rozwojowi choroby. Obejmuje ona przedłużenie karmienia piersią, niepalenie tytoniu w ciąży, ograniczenie ekspozycji na alergeny powietrzno-pochodne, głównie roztocza kurzu domowego, oraz stosowanie emolientów od pierwszego dnia życia. Zarówno u dzieci z ryzykiem populacyjnym, jak i w grupach wysokiego ryzyka zaleca się wyłączone karmienie piersią do 4.–6. miesiąca życia. Karmienie piersią umożliwia ograniczenie niepożądanych reakcji na białka obcogatunkowe. Ponadto mleko kobiece pokrywa wszystkie potrzeby żywieniowe, jest naturalnym i najwartościowszym pokarmem, zawiera wiele substancji aktywnych biologicznie, w tym o właściwościach immunologicznych.

Profilaktyka wtórna dotyczy pacjentów, u których stwierdzono wczesne objawy choroby. Jej celem jest zapobieganie występowaniu lub nasileniu się objawów choroby. Zaleca się stosowanie emolientów (co 4–6 godz.), unikanie czynników drażniących, stresu, eliminację alergenów odpowiedzialnych za występowanie objawów. Ważnym elementem tej profilaktyki jest poradnictwo zawodowe.

Profilaktyka trzeciorzędowa zalecana jest u pacjentów z pełnoobjawowym AZS w celu zmniejszenia nasilenia objawów i częstości ich nawrotów oraz zapobiegania rozwojowi chorób towarzyszących. W ramach tej profilaktyki prowadzi się poradnictwo psychologiczne i edukację chorych z zakresu kontroli objawów chorobowych i życia z chorobą [31].

Podczas zbierania wywiadu należy poszukiwać potencjalnych czynników nasilających objawy kliniczne. Najczęściej są to: ekspozycja na alergeny powietrzno-pochodne i kontaktowe, pokarmy, różne środowiskowe czynniki drażniące (w tym dym papierosowy oraz mikroorganizmy), czynniki klimatyczne, stres, zaburzenia gospodarki hormonalnej [17, 18, 32]. Nie każdy chory na AZS reaguje na wszystkie z powyższych czynników. Zjawisko nadwrażliwości na alergeny powietrzno-pochodne dotyczy częściej dzieci starszych oraz młodzieży i dorosłych [33]. Postępowanie profilaktyczne uwzględnia unikanie klinicznie istotnych dla danego pacjenta alergenów, np. pyłków (drzew, krzewów, traw, chwastów, zbóż) w okresie pylenia, alergenów roztoczy kurzu domowego, alergenów kontaktowych w przypadku dodatnich wyników testów i ich związku z objawami klinicznymi [18]. Ważne jest wietrzenie i spędzanie mniej czasu w pomieszczeniach zamkniętych.

Dieta eliminacyjna

Wskazaniem do stosowania u chorych diety eliminacyjnej jest ustalenie związku etiopatogenetycznego nadwrażliwości pokarmowej z AZS (tab. 3) [34]. Usunięcie szkodliwego pokarmu z diety pacjenta wraz z odpo-

Table 3. Diagnostics of food allergies in patients with moderate or severe AD, in whom symptoms persist despite general treatment and topical therapies [35, 38]

Age	Tests
< 5 y/o	Cow milk, eggs, wheat, soya, and peanuts
> 5 y/o	Choosing food for tests should be done according to the patient's history and most common allergies in this population: nuts, shellfish, fish
Youths, older age groups	Concomitant pollen and food allergy should be taken into account: apples, celeries, carrots, hazelnuts

intolerance and AD (table 3) [34]. Eliminating harmful food from patient's diet together with proper pharmacological treatment successfully helps to achieve satisfactory clinical improvements and accelerate the treatment process [33, 35–38]. Individual recommendations with regard to eliminating chosen food from the diet regard only those patients, in whom a negative influence of food intolerance on clinical course of the primary disease was confirmed in an objective way [35].

Elimination diet in AD-patients with concomitant hypersensitivity to food intolerance

Food that contains harmful allergens needs to be temporarily eliminated from the diet of an AD-patient, and substituted with other non-allergic components with balanced or similar nutritional characteristics [39]. The elimination usually involves one or two nutritionally bivalent foods (most often: cow milk and milk products, eggs, soya, crop plants, fish, and some fruit as well as vegetables).

Validity criteria of the elimination diet are determined by: confirmed concomitant food intolerance and therapeutic efficacy of the diet (remission of skin symptoms or their total remission, minimization of exacerbation and recurrence episodes). Due to the lack of guidelines as to the duration of elimination of harmful food from the diet, the duration needs to be set individually for every patient. When the elimination diet needs to be used long-term, at least once a year a challenge test with the harmful food should be performed on the patient. The test aims at assessing the activity of the food intolerance process. A systematic decrease in this activity is a sign of an AD-patient acquiring immunological tolerance. The process, colloquially called "growing out of a food allergy", results from the used dietetic and pharmacological treatment [39].

In case of severe AD involving a multifold/polyvalent allergy, it may be necessary to eliminate even a couple of foods simultaneously from the sick child's diet. Elimination diet recommended to such patients

Tabela 3. Diagnostyka alergii pokarmowej u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS, u których objawy utrzymują się stale pomimo leczenia ogólnego i terapii miejscowej [35, 38]

Wiek	Testy
< 5 lat	Mleko krowie, jaja, pszenica, soja i orzeszki ziemne
> 5 lat	Żywność do testowania należy wybierać zgodnie z wywiadem i najczęściej występującymi alergiami w populacji: orzechy, skorupiaki, ryby
Młodzież, starsze grupy wiekowe	Należy brać pod uwagę współistnienie alergii pyłkowo-pokarmowej, najczęściej na jabłko, seler, marchew, orzech laskowy

wiednio dobranym leczeniem farmakologicznym skutecznie pomaga w uzyskaniu zadowalającej poprawy klinicznej, co przyspiesza proces leczenia [33, 35–38]. Indywidualne zalecenia dotyczące eliminacji z diety wybranych produktów pokarmowych dotyczą wyłącznie tych chorych, u których obiektywnie potwierdzono niekorzystny wpływ nadwrażliwości pokarmowej na przebieg kliniczny choroby zasadniczej [35].

Dieta eliminacyjna u chorych na AZS ze współistniejącą nadwrażliwością na pokarmy

Pokarm zawierający szkodliwe alergeny należy czasowo usunąć z diety chorego na AZS, zastępując go innym, niealergizującym składnikiem pokarmowym o równoważnych lub podobnych właściwościach odżywczych [39]. Eliminacja dotyczy zazwyczaj jednego lub dwóch ważnych odżywczo produktów pokarmowych (najczęściej mleka krowiego i przetworów mlecznych, jaj, soi, roślin zbożowych, mięsa ryb oraz niektórych owoców i warzyw).

Kryteriami zasadności stosowania diety eliminacyjnej są udowodniona współistniejąca nadwrażliwość pokarmowa oraz skuteczność terapeutyczna diety (remisja objawów skórnych lub ich całkowite ustąpienie, minimalizacja epizodów zaostrzeń i nawrotów). Ze względu na brak odpowiednich wytycznych czas trwania eliminacji szkodliwego pokarmu z diety powinno się ustalać indywidualnie dla każdego chorego. W razie konieczności dłuższego stosowania diety eliminacyjnej należy raz w roku wykonywać u chorego próbę prowokacyjną ze szkodliwym pokarmem. Próba taka służy ocenie aktywności procesu nadwrażliwości pokarmowej. Systematyczne obniżanie tej aktywności jest przejawem nabywania przez chorego na AZS tolerancji immunologicznej. Proces ten, nazywany potocznie „wyrastaniem z alergii pokarmowej”, następuje w wyniku stosowanego leczenia dietetycznego i farmakologicznego [39].

W przypadku AZS o ciężkim przebiegu klinicznym, skojarzonego z alergią wielopokarmową lub wieloważną może być konieczna czasowa eliminacja z diety chorego dziecka nawet kilku produktów spożywczych jednocześnie

should be balanced, what is of key importance especially for patients at the developmental age [39, 40].

Patients with multifoood allergies

Patients with multifoood allergies that are hypersensitive to both cow milk proteins and milk substitute products and some other products than milk constitute a special subgroup of AD-patients. Such patients are introduced to basic formulas that substitute milk in order to balance their diet. They are totally non-allergic to the patient's organism since native protein fraction of cow milk has been substituted with a pool of synthetic amino acids [41].

In case of an infant with AD characterized by moderate-severe and severe course that is fed naturally and in whom appearance of skin lesions has a confirmed causal relation to mother's eating habits, there are indications for temporary elimination of some foods from her diet. In most cases the elimination regards milk and milk products, eggs, earthnuts, nuts, some fruit and vegetables. Composition of the mother's elimination diet and its duration should be supervised by a physician or dietician. It should be remembered that the menu of the breastfeeding mother who uses elimination diet should be enriched with 500 kcal/day, include a substitute of another protein than the one eliminated from the diet, and supplemented with necessary intake of mineral salts (including 1 g Ca⁺⁺/day) and vitamins [41].

If a breastfeeding mother is on elimination diet and the condition of her infant fails to improve within 2 weeks, further food elimination needs to be discontinued.

If an infant who is breastfed experiences an anaphylactic reaction that is associated with its mother eating food that allergizes the infant (e.g. milk, eggs, fish, earthnuts), it is an indication to discontinue breastfeeding immediately and give the infant a formula that substitutes milk. Such formulas contain hydrolysed casein fraction or whey protein, and have a decreased ability to allergize as compared with native protein fractions of cow milk [41].

Emollient therapy

Prophylactic activities include also emollient therapy as it has been confirmed that using it since the birth of a child that belongs to an AD risk group significantly decreases the risk of developing AD. Emollients applied from the first day of life in children born in atopic families decrease the risk of developing AD by half [42–44]. A role of emollients in inhibiting the development of allergic march and their common application in prophylaxis for AD group risks and general population is being examined [44–48].

Dieta eliminacyjna zalecana tym chorym powinna być zbilansowana, co ma szczególne znaczenie u pacjentów w wieku rozwojowym [39, 40].

Pacjenci z alergią wielopokarmową

Szczególną podgrupę chorych na AZS stanowią pacjenci z alergią wielopokarmową, reagujący nadwrażliwością zarówno na białka mleka krowiego, jak i na mieszanki mlekozastępcze oraz niektóre produkty bezmleczne. U takich chorych wprowadza się do żywienia mlekozastępcze mieszanki elementarne w celu zbilansowania diety. Są one całkowicie pozbawione zdolności uczulania, gdyż frakcją natywną białek mleka krowiego zastąpiono zestawem syntetycznych aminokwasów [41].

W przypadku niemowlęcia z AZS o średnio ciężkim i ciężkim przebiegu, które jest karmione naturalnie i u którego pojawianie się zmian skórnych ma udowodniony związek przyczynowy ze sposobem odżywiania się matki, istnieją wskazania do czasowej eliminacji z jej diety niektórych produktów żywnościowych. Najczęściej eliminacja dotyczy mleka i przetworów mlecznych, jaj, arachidów, orzechów, niektórych owoców i warzyw. Skład diety eliminacyjnej i czas jej stosowania przez matkę powinien być nadzorowany przez lekarza oraz dietetyka. Należy pamiętać, że jadłospis kobiety karmiącej naturalnie, która stosuje dietę eliminacyjną, powinien być wzbogacony energetycznie o 500 kcal/dobę, zawierać substytut innego białka niż białko eliminowane z diety oraz zapewniać niezbędną podaż soli mineralnych (w tym 1 g Ca⁺⁺/dobę) i witamin [41].

Jeżeli zastosowanie diety eliminacyjnej przez matkę karmiącą piersią nie powoduje poprawy stanu zdrowia niemowlęcia w czasie 2 tygodni, należy jej zaprzestać.

Wystąpienie u niemowlęcia karmionego naturalnie reakcji anafilaktycznej kojarzonej ze spożyciem przez matkę produktu spożywczego uczulającego dziecko (np. mleko, jaja, ryby, arachidy) jest wskazaniem do natychmiastowego zaprzestania karmienia piersią i podażi mieszanki mlekozastępczej. Mieszanki te zawierają znaczny stopień zhydrolizowaną frakcją kazeiny lub białek serwatkowych i mają obniżoną zdolność alergogenną w porównaniu z siłą alergizującą natywnych frakcji białek mleka krowiego [41].

Terapia emolientowa

W koncepcję działań profilaktycznych wpisuje się również stosowanie emolientów. Wykazano, że wdrożenie u dzieci z grup ryzyka rozwoju AZS terapii emolientowej od urodzenia istotnie zmniejsza to ryzyko. Aplikowanie emolientów od 1. dnia życia u dzieci urodzonych w rodzinach z atopią o połowę zmniejsza ryzyko rozwoju AZS [42–44]. Badana jest rola emolientów w zahamowaniu marszu alergicznego oraz ich powszechnego zastosowania w profilaktyce w grupach ryzyka AZS i populacji ogólnej [44–48].

Emollients contain occlusive substances (petroleum jelly, paraffin, mineral oils) that decrease transepidermal water loss (TEWL), moisturizing substances – water-binding humectants (e.g. urea, sorbitol, glyceryl alcohol, lactic acid), and lipids that seal the epidermal barrier (ceramides, cholesterol, polyenic acids) [49, 50]. Emollients reduce clinical symptoms of AD in children and adults, while preventing exacerbations and recurrence of atopic eczema, maintain remission state after its induction with topical anti-inflammatory preparations, and visibly decreasing the amount of used topical GCs (steroid sparing effects) [51–62].

It is recommended to use emollients 2–3 times a day in the amount of minimum 200 g/week in small children and 500 g/week in adults [18, 26]. They should be chosen individually depending on the level of skin dryness, activity during the day and night, and a possible contact allergy. Since some emollients contain ingredients with a variable allergizing potential, it is necessary to read about their composition before use [63]. Applied emollients should not contain heptens that cause contact allergies (odoriferous substances, including essential oils, preservatives such as methylisothiazolinone, and lanoline/wool alcohol), and potentially allergizing proteins, especially in the group of patients who are under the age of 2 [18]. The risk for developing a secondary contact allergy to skin care products and drugs used externally in AD treatment is the highest in severe cases of this disease [64]. It is not recommended to use pure oil, e.g. coconut, as it dries the skin and intensified TEWL. Propylene glycol should not be used in children under 2, because it can easily irritate gentle epidermis of a child [18]. Due to the fact the urea may cause skin irritation or burning sensation, its concentration in emollients for children and youths should be lower than in preparations used by adults [65].

Currently, it is recommended to use emollients plus enriched with additional active substances such as flavonoids, saponins, or bacterial lysates with *Aquaphilus dolomiae*, *Vitreoscilla filiformis*. They show anti-inflammatory effects by inhibiting cytokines (TSLP, IL-18, IL-2, IL-12, IL-17, IFN- γ , IL-1 β , TNF- α , IL-4) and chemokines (MCP3/CCL7, MDC/CCL22, MIP-3 α /CCL20) [18, 38], anti-pruritic effects [66], they support congenital immunity by activating TLR2, TLR4, TLR5, and natural anti-bacterial peptides (hBD-2, cathelicidin LL-37, psoriasin) [67], inhibit the growth of *Staphylococcus aureus*, and do not disturb the composition of bacterial flora; they also restore homeostasis of skin microbiome in AD [68, 69], and reconstruct the epidermal barrier.

Opened emollient containers need to be stored at refrigerators; it is recommended to use containers with pumps or a lid that ensures sterility, to

Emollients zawierają substancje okluzyjne (wazelina, parafina, oleje mineralne), które zmniejszają przeznaskórkową utratę wody (*transepidermal water loss* – TEWL), nawilżające – wiążące wodę humektanty (np. mocznik, sorbitol, glicerol, kwas mlekowy) oraz lipidy uszczelniające barierę naskórkową (ceramidy, cholesterol, wielonienasycone kwasy tłuszczowe) [49, 50]. Emollienty redukują objawy kliniczne AZS u dzieci i dorosłych, co zapobiega zaostrzeniom i nawrotom wyprysku atopowego. Ponadto podtrzymują stan remisji po jej indukcji miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi, wyraźnie zmniejszają ilość stosowanych miejscowych glikokortykosteroidów (mGKS) (*steroid sparing effects*) [51–62].

Zaleca się stosowanie emolientów 2–3 razy dziennie, w ilości minimum 200 g tygodniowo u małych dzieci i 500 g tygodniowo u osób dorosłych [18, 26]. Należy dobierać je indywidualnie w zależności od stopnia suchości skóry, dziennej i nocnej aktywności oraz ewentualnej alergii kontaktowej. Niektóre emollienty zawierają składniki o znanym potencjale uczulającym, dlatego przed aplikacją należy zapoznać się z ich składem [63]. Powinno się stosować emollienty pozbawione haptenu powodujących alergię kontaktową (m.in. substancji zapachowych, w tym olejków eterycznych, konserwantów, takich jak metyloizotiazolinon, a w dalszej kolejności lanoliny lub alkoholi wełny owczej) oraz potencjalnie alergizujących białek, zwłaszcza u pacjentów poniżej 2. roku życia [18]. Ryzyko rozwoju wtórnej alergii kontaktowej na środki do pielęgnacji skóry oraz leki zewnętrzne stosowane w leczeniu AZS jest największe w najcięższych postaciach tej choroby [64]. Nie zaleca się stosowania czystych olei, np. kokosowego, gdyż wysusza on skórę i nasila TEWL. U dzieci poniżej 2. roku życia nie powinien być stosowany glikol propylenowy, który łatwo podrażnia delikatny naskórek [18]. Ze względu na możliwość podrażnienia i pieczenie skóry stężenie mocznika w emolientach dla dzieci i młodzieży powinno być mniejsze niż w preparatach przeznaczonych dla dorosłych [65].

Aktualnie zalecane są emollienty plus – wzbogacone w dodatkowe aktywne substancje, takie jak flawonoidy, saponiny i lizaty bakteryjne z *Aquaphilus dolomiae*, *Vitreoscilla filiformis*. Działają one przeciwzapalnie poprzez hamowanie cytokin (TSLP, IL-18, IL-2, IL-12, IL-17, IFN- γ , IL-1 β , TNF- α , IL-4) i chemokin (MCP3/CCL7, MDC/CCL22, MIP-3 α /CCL20) [18, 38], przeciwświądowo [66], wspomagają odporność wrodzoną poprzez aktywację TLR2, TLR4, TLR5 i naturalnych peptydów przeciwbakteryjnych (hBD-2, katelicydiny LL-37, psoriasiny) [67], hamują wzrost *Staphylococcus aureus* i nie zaburzają składu flory bakteryjnej, przywracają homeostazę zaburzonego mikrobiomu skóry w AZS [68, 69], a także rekonstruują barierę naskórkową.

Otwarte pojemniki z emolientami należy przechowywać w lodówce, stosować opakowania z pompką lub zamknięciem zapewniającym sterylność, unikać

avoid direct application of the preparation with hands, and not to share the ointment with others as the risk of contamination with microorganisms increases [18, 19].

Atopic skin requires special care processes (table 3). Short baths with the use of preparations substituting soap and emollient therapy immediately after the bath (within 3 minutes) are recommended [18, 19].

In case of inflammation, topical anti-inflammatory therapy should be applied first, as even the best emollients may irritate the inflamed skin, and discourage the patients from their further use [18].

TOPICAL ANTI-INFLAMMATORY THERAPY

Topical glucocorticosteroids

Topical glucocorticosteroids (topical GCs) have constituted the basis for AD treatment for over 50 years. Together with emollients they ensure excellent therapeutic effects. Due to skin dryness, topical GCs in the form of ointment are preferred, except for oozing lesions – in the case of these lighter forms should be applied (lotion, aerosol, cream). Application of topical GCs decreases skin colonization with *S. aureus*. During exacerbation periods, it is recommended to use topical GCs with a moderate effect in the evening, because they also have anti-pruritic qualities apart from providing anti-inflammatory effects [17–19].

Due to high efficacy obtained within a short time since the therapy introduction and low price, topical GCs are often abused. In children, these drugs should be used carefully and under close dermatological supervision, because children have a different skin structure. The choice of a preparation should be associated with disease intensity, site of lesions, age of the patients, medium in which the active substance is suspended, and drug registration (table 4). According to the Summary Product Characteristics (SPC), fluticasone propionate, alclometasone, and betamethasone valerate are allowed for patients above the age of 1, whereas hydrocortisone butyrate, mometasone furoate, and methylprednisolone aceponate are allowed for patients above the age of 2. Other topical GCs may be used above the age of 6 or 12.

Table 4. Age of use topical GCs according to the SPC

Topical GCs	Age from the SPC
Fluticasone propionate	> 1 y/o
Alclometasone	
Betamethasone valerate	
Hydrocortisone butyrate	> 2 y/o
Mometasone furoate	
Methylprednisolone aceponate	

bezpośredniego nakładania preparatu rękami. Nie powinno się dzielić maści z innymi osobami, gdyż zwiększa to ryzyko kontaminacji przez drobnoustroje [18, 19].

Skóra atopowa wymaga szczególnych procesów pielęgnacyjnych (tab. 3). Zaleca się krótkie kąpiele z zastosowaniem preparatów mydłozastępczych i terapię emolientową niezwłocznie (w ciągu 3 minut) po zakończeniu kąpieli [18, 19].

W przypadku obecności stanu zapalnego najpierw stosuje się miejscową terapię przeciwzapalną, gdyż nawet najlepsze emolienty mogą drażnić skórę zmienioną zapalnie, co zniechęca pacjentów do ich stosowania [18].

MIEJSCOWA TERAPIA PRZECIWZAPALNA

Miejscowe glikokortykosteroidy

Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) stanowią podstawę leczenia AZS od ponad 50 lat. W skojarzeniu z emolientami zapewniają one znakomity efekt terapeutyczny. Ze względu na suchość skóry preferowane są mGKS w postaci maści, z wyjątkiem zmian sączących, na które należy stosować lżejsze postacie (lotion, aerozol, krem). Aplikacja mGKS zmniejsza kolonizację skóry gronkowcem złocistym. W okresie zaostrzeń zaleca się stosowanie mGKS o średniej sile działania najlepiej wieczorem, gdyż poza efektem przeciwzapalnym wykorzystuje się ich właściwości przeciwświądowe [17–19].

Ze względu na dużą skuteczność uzyskiwaną w krótkim czasie od wdrożenia terapii oraz niską cenę mGKS są często nadużywane. U dzieci w związku z odmiennością budowy skóry leki te powinny być stosowane bardzo rozważnie, pod ścisłą kontrolą dermatologiczną. Wybór preparatu zależy od nasilenia choroby, lokalizacji zmian, wieku pacjenta, podłoża, w którym zawieszona jest substancja aktywna, a także rejestracji leku (tab. 4). Zgodnie z zapisami w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL) u pacjentów powyżej 1. roku życia dopuszczony jest propionian flutykazonu, alklometazon, walerianian betametazonu, a powyżej 2. roku życia – maślan hydrokortyzonu, furoinian mometazonu, aceponian metyloprednizolonu. Inne mGKS można stosować powyżej 6. lub 12. roku życia.

Tabela 4. Wiek zastosowania mGKS zgodnie z ChPL

mGKS	Wiek wg CHPL
Propionian flutykazonu	> 1. roku życia
Alklometazon	
Walerianian betametazonu	
Maślan hydrokortyzonu	> 2. roku życia
Furoinian mometazonu	
Aceponian metyloprednizolonu	

Adverse reactions of preparations containing topical glucocorticosteroids

Long-term use of topical GCs, especially from the groups that have potent effects, is often associated with adverse reactions such as: skin atrophy, permanent vasodilation (telangiectasias), stretch marks, hypertrichosis, dyspigmentation, perioral dermatitis, bacterial and/or fungal superinfections, cataracts, glaucoma, withdrawal effect (exacerbation of skin lesions after drug discontinuation), and tachyphylaxis (gradual decrease in drug efficacy as the drug is used long-term). Paradoxically, a contact allergy may also develop. Topical application of potent topical GCs on large areas in children, and infants in particular, may cause general adverse reactions: inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, growth failure, and osteoporosis. Fear of adverse reactions is the most common reason for non-observance of physician's recommendation by patients, and in case of children – by their parents, what in turn leads to lack of treatment efficacy. To avoid potential adverse reactions, it is recommended to use a so-called intermittent therapy that is based on using topical GCs only 2–3 days a week and emollients alternately. Topical GCs should be used according to the manufacturer's recommendations, because its frequent use does not increase the treatment efficacy – it rather increases the risk for adverse reactions. Additionally, a FTU (finger tip unit) rule may help in safe application of these drugs [17, 70–73].

Steroid phobia

More than half of AD-patients fear the use of topical GCs, what has been revealed by studies conducted among the patients. Furthermore, it was showed that patients have little knowledge about the therapeutic potential of topical GCs and their adverse reactions, and the main source of knowledge for patients is the Internet. The problem of steroid phobia is not limited to Poland, but regards the entire Europe and is a reason behind inefficacy of topical AD therapies. Proper education of patients and interpersonal relations between patients and physicians that are based on mutual trust, could improve the efficacy of AD treatment [74]. Patients with steroid phobia should be identified and educated by physicians and pharmacists, what might improve observance of recommendations [18].

Topical calcineurin inhibitors

Topical calcineurin inhibitors – tacrolimus and pimecrolimus – inhibit activation of T lymphocytes and release of inflammatory cytokines. Pimecrolimus as a 1% cream is recommended as the first-line treatment in mild AD, and its clinical profile sug-

Działania niepożądane miejscowych glikokortykosteroidów

Długotrwałe stosowanie mGKS, zwłaszcza z grup o dużej sile działania, wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi, takimi jak atrofia skóry, trwałe rozszerzenie naczyń krwionośnych (teleangiektazje), rozstępki, hipertrychoza, dyspigmentacja, zapalenie okołoustne (*perioral dermatitis*), nadkażenia bakteryjne i/lub grzybicze, zaćma, jaskra, efekt odstawienia (zaostrenie zmian skórnych po przerwaniu aplikacji leku) oraz zjawisko tachyfilaksji (stopniowe zmniejszenie efektywności leku w miarę przedłużania czasu leczenia). Paradoksalnie może dojść również do rozwoju uczulenia kontaktowego. Miejscowa aplikacja silnych mGKS na duże powierzchnie u dzieci, zwłaszcza u niemowląt, może powodować niepożądane objawy ogólne, takie jak hamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, zahamowanie wzrostu, osteoporoza. Obawy przed działaniami niepożądanymi są częstą przyczyną nieprzestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjentów, a w przypadku dzieci – przez ich rodziców, co pociąga za sobą brak efektywności leczenia. Aby uniknąć potencjalnych objawów niepożądanych, zaleca się stosowanie tzw. terapii przerywanej, polegającej na stosowaniu mGKS tylko przez 2–3 dni w tygodniu na przemian z emolientami. Miejscowe GKS powinny być stosowane wg zaleceń producenta, gdyż ich częstsze aplikowanie nie zwiększa efektywności leczenia, lecz zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dodatkowo w bezpiecznym stosowaniu tych leków może pomóc reguła FTU (*finger tip unit*) [17, 70–73].

Fobia steroidowa

Ponad połowa pacjentów z AZS obawia się stosowania mGKS, co potwierdziły badania przeprowadzone wśród chorych. Ponadto wykazano, że pacjenci mają niewielką wiedzę na temat potencjału terapeutycznego mGKS oraz ich działań niepożądanych, a głównym źródłem informacji jest dla nich Internet. Problem fobii steroidowej dotyczy nie tylko Polski, lecz całej Europy i jest przyczyną nieskuteczności terapii miejscowej AZS. Właściwa edukacja pacjentów i relacja między pacjentem a lekarzem oparta na wzajemnym zaufaniu mogą poprawić skuteczność leczenia AZS [74]. Pacjenci z fobią steroidową powinni być rozpoznani i edukowani przez lekarzy i farmaceutów, co może poprawić przestrzeganie zaleceń [18].

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny

Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (mIK) – takrolimus i pimecrolimus – hamują aktywację limfocytów T i uwalnianie cytokin zapalnych. Pimecrolimus w postaci kremu o stężeniu 1% zalecany jest jako leczenie pierwszego wyboru w łagodnym AZS, a jego profil kliniczny sugeruje, że może on być rozważany

gested that it may be also considered as a treatment of choice in mild and moderate AD, both in children and adults, especially within sensitive skin regions [75]. Tacrolimus as 0.03% and 0.1% ointment is recommended in moderate and severe atopic eczema. Tacrolimus, as compared with pimecrolimus, shows faster and more potent effects, and clinical improvements after its use are visible already during the first week of treatment. These preparations are applied twice a day till inflammation disappears, with special indication for sensitive skin regions such as bends, face, neck, intertriginous areas, and the skin of genital organs both in adults and children. Patients treated with topical calcineurin inhibitors should have effective sun protection recommended [18]. As opposed to topical GCs, topical calcineurin inhibitors do not inhibit collagen synthesis, do not cause epidermal thinning, vasodilation, and do not damage the skin barrier. The cause neither cataracts nor glaucoma [18]. The most common adverse reaction associated with the use of topical calcineurin inhibitors is connected to neuropeptide release – a burning sensations and skin reddening that usually lasts about 30 minutes at the site of application and disappears after several days [17, 18, 75, 76].

Based on existing analyses of treatment results, it is believed that limits regarding the use of pimecrolimus in infants are unfounded. It is suggested to prepare new recommendations and warning on labels of topical calcineurin inhibitors [77]. Tacrolimus as a 0.1% ointment has a more potent effect than pimecrolimus as a cream. Topical calcineurin inhibitors show a significant therapeutic effect in long- and short-term treatment of AD [18].

Treatment of acute inflammatory lesions should include topical GCs initially, and then topical calcineurin inhibitors [18]. Topical GCs are also recommended to control pruritus at an initial stage of AD exacerbation; then, until the symptoms disappear – topical calcineurin inhibitors [19]. Polidocanol may be used topically in order to decrease pruritus; furthermore, UVB and UVA1 phototherapy is recommended [18, 19].

PROACTIVE THERAPY

A proactive therapy is a long-term intermittent therapy involving topical anti-inflammatory preparations used at sites where eczema used to appear, after its remission. Studies involving tacrolimus in proactive therapies lasted up to 12 months. A decrease in frequency of AD exacerbations, extension of the period till the first disease exacerbation, improvement in patients' quality of life, and decrease in AD treatment costs were showed among patients that used proactive therapies with tacrolimus. A proactive therapy

jako leczenie z wyboru w AZS o łagodnym i średnim nasileniu zarówno u dzieci, jak i dorosłych, szczególnie we wrażliwych obszarach skóry [75]. Takrolimus w maści o stężeniu 0,03% i 0,1% zalecany jest w umiarkowanym i ciężkim wyprysku atopowym. Takrolimus w porównaniu z pimecrolimusem ma szybsze i silniejsze działanie, a poprawa kliniczna widoczna jest już w pierwszym tygodniu leczenia. Preparaty te aplikuje się 2 razy dziennie do czasu ustąpienia stanu zapalnego, szczególnie na wrażliwe obszary skóry, takie jak zgięcia, twarz, szyja, okolice wyprzeniowe oraz skóra narządów płciowych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. U pacjentów leczonych mIK powinna być zalecana efektywna ochrona przeciwsłoneczna [18]. W przeciwieństwie do mGKS miejscowe inhibitory kalcineuryny nie hamują syntezy kolagenu, nie powodują ścieńczenia naskórka, rozszerzenia naczyń i nie uszkadzają bariery skórnej. Nie powodują zaćmy ani jaskry [18]. Najczęstszym objawem niepożądanym stosowania mIK jest związane z uwalnianiem neuropeptydów, trwające zazwyczaj około 30 minut pieczenie i zaczerwienienie skóry w miejscu aplikacji, które zwykle ustępuje po kilku dniach [17, 18, 75, 76].

Na podstawie analiz dotychczasowych wyników leczenia uważa się, że ograniczenia dotyczące stosowania pimecrolimusu u niemowląt są nieuzasadnione. Sugeruje się stworzenie nowych zaleceń i ostrzeżeń na etykietach mIK [77]. Takrolimus w maści o stężeniu 0,1% działa silniej niż pimecrolimus w kremie. W krótkoterminowym i długoterminowym leczeniu AZS mIK wykazują istotny efekt terapeutyczny [18].

W terapii ostrych zmian zapalnych należy rozważyć wstępne leczenie mGKS przed ich zmianą na mIK [18]. Do kontrolowania świądu w początkowej fazie zaostrzenia AZS również zaleca się mGKS, a następnie – do czasu ustąpienia objawów – mIK [19]. W celu zmniejszenia świądu może być stosowany miejscowo polidocanol, zaleca się również fototerapię UVB i UVA1 [18, 19].

TERAPIA PROAKTYWNA

Terapia proaktywna to długoterminowa, przewidywana terapia miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi stosowanymi w rejonach, gdzie zwykle pojawiał się wyprysk, po jego remisji. Badania z zastosowaniem takrolimusu w terapii proaktywnej trwały do 12 miesięcy. U pacjentów stosujących terapię proaktywną takrolimusem wykazano zmniejszenie częstości zaostrzeń AZS, wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia choroby, poprawę jakości życia oraz obniżenie kosztów leczenia AZS. Terapia proaktywna stosowana 2 razy w tygodniu przez dłuższy czas może pomóc zredukować nawroty choroby [18, 78, 79].

used twice a week for a longer period of time may help reduce disease recurrences [18, 78, 79].

Wet dressings

A so-called “wet dressings” therapy may be used in children aged from 6 months to 10 years with severe AD (SCORAD above 50 points). This method uses two layers of dressings: the first wet one is placed directly on the skin with applied emollient or 0.05% fluticasone propionate or mometasone furoate that is properly diluted (1 : 3, 1 : 9, 1 : 19), and then the second dry layer of a superficial dressing. The therapy lasts from 3 to 14 days and is conducted under strict supervision of a physician, with the use of diluted topical GCs, most often in the hospital, and requires monitoring of the cortisol level in the mornings, because its adverse reaction may include suppression of adrenal glands [80].

Wet dressings have a cooling, anti-inflammatory, and anti-pruritic effects. They create a mechanical barrier against external environmental factors and protect the child from scratching, while potentially decrease the amount of used topical GCs. On the other hand, they cause an increased absorption of topical GCs, risk for developing bacterial infections, and skin atrophy. Moreover, this form of therapy requires training of caretakers or patients, what increases its cost [81].

Treatment by means of “wet dressings” is a safe therapy in severe and recurrent AD cases; it is tolerated well by children and significantly increases their quality of life [82]. Spectacular effects observed already after a week of treatment with this method are highlighted, however, in some cases within 4 weeks from the treatment discontinuation a considerable worsening of AD may occur; hence, studies on proactive application of wet dressings are conducted [82]. Studies’ results encourage to use this method, however, further controlled standardized clinical studies are need to recommend it [83].

ANTIMICROBIAL TREATMENT

Skin of AD-patients does not have a natural microbiological diversity [84, 85]. During disease exacerbation periods, bacterial flora of AD-patients’ skin is dominated by *S. aureus* [85]. Every exacerbation of AD symptoms may be associated with an infection, most often staphylococcal, and eradication of *S. aureus* improves the disease course [86]. Studies indicate therapeutic efficacy of octenidine, chlorhexidine, mupirocin, fusidic acid, and retapamulin against *S. aureus*. Usage of antiseptic baths with addition of sodium hypochlorite decreases the number of bacteria, reduces pruritus, and improves patient’s clinical

Mokre opatrunki

U dzieci w wieku od 6 miesięcy do 10 lat z ciężkim AZS (SCORAD ponad 50 punktów) można zastosować tzw. mokre opatrunki. Metoda ta polega na nakładaniu dwóch warstw opatrunków. Pierwszą, wilgotną warstwę stosuje się bezpośrednio na skórę posmarowaną emolientem lub proponianem flutikazonu w stężeniu 0,05% lub furoinianem mometasonu w odpowiednim rozcieńczeniu (1 : 3, 1 : 9, 1 : 19), a następnie na warstwę mokrego opatrunku zakłada się drugą, suchą warstwę opatrunku powierzchniowego. Terapia trwa od 3 do 14 dni, prowadzona jest pod ścisłą kontrolą lekarską, przy zastosowaniu rozcieńczonych mGKS, najczęściej w warunkach szpitalnych, i wymaga porannego monitorowania stężenia kortyzolu, gdyż jej działaniem niepożądanym może być supresja nadnerczy [80].

Mokre opatrunki wywołują efekt chłodzący, przeciwzapalny i przeciwświądowy. Tworzą barierę mechaniczną przed czynnikami środowiska zewnętrznego i zabezpieczają dziecko przed drapaniem, potencjalnie zmniejszają ilość zużytych mGKS. Powodują jednak nasiloną absorpcję mGKS, zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń bakteryjnych i atrofii skóry. Ponadto ta forma terapii wymaga szkolenia opiekunów lub pacjentów, co podnosi jej koszt [81].

Metoda mokrych opatrunków jest bezpieczną terapią w ciężkich i nawrotowych przypadkach AZS, dobrze tolerowaną przez dzieci i istotnie podnoszącą ich jakość życia [82]. Podkreśla się spektakularnie dobry efekt terapeutyczny obserwowany już po tygodniu leczenia tą metodą, jednak w części przypadków w ciągu 4 tygodni od odstawienia terapii może dojść do znacznego pogorszenia AZS, dlatego prowadzone są badania nad proaktywnym zastosowaniem mokrych opatrunków [82]. Wyniki badań zachęcają do stosowania tej metody, jednak do rekomendacji potrzebne są dalsze, kontrolowane, wystandaryzowane badania kliniczne [83].

LECZENIE PRZECIWDROBNOUSTROJOWE

Skóra chorych na AZS pozbawiona jest naturalnej różnorodności mikrobiologicznej [84, 85]. W czasie zaostrzeń choroby we florze bakteryjnej skóry pacjentów z AZS przeważa gronkowiec złocisty [85]. Każde zaostrzenie objawów AZS może być związane z infekcją, najczęściej gronkowcową, a eradykacja gronkowca złocistego wpływa na poprawę przebiegu choroby [86]. Wyniki badań wskazują na skuteczność terapeutyczną oktenidyny, chlorheksydyny, mupirocyny, kwasu fusydowego oraz retapamuliny w stosunku do gronkowca złocistego. Zastosowanie antyseptycznych kąpielei z dodatkiem podchlorynu sodu zmniejsza liczbę bakterii, redukuje świąd i poprawia stan kliniczny

condition [18]. It is not recommended to use topical antibiotics chronically as resistance to antibiotics may develop [18, 19, 86–89]. A justification for the use of oral antibiotics is exacerbation of AD with clinical signs of bacterial infection. In other cases, treatment involving oral antibiotics is not recommended [17–19, 90, 91]. Short cycles of oral antibiotics, e.g. cephalosporin, may be considered in patients with clinical signs of an infection with *S. aureus* [18, 19]. Due to a disordered profile of antibacterial peptides in AD, achieving a continual skin decolonization is practically impossible [88]. Anti-inflammatory treatment (topical calcineurin inhibitors, topical GCs, UV) decrease colonization with *S. aureus* in AD [17].

Atopic skin infection with herpes simplex virus (HSV) often manifests itself as eczema herpeticum (Kaposi varicelliform eruption; eczema herpetiformis – EH) and requires immediate systemic antiviral treatment with acyclovir [18, 92]. AD-patients with lesions found on the head, face, and neck, also suffer from concomitant infection with yeasts – *Malassezia* sp., which disappears after the use of topical antifungal treatment (ketoconazole or ciclopirox olamine) [18, 93–95].

PHOTOTHERAPY

Phototherapy may be used as monotherapy or in combination with topical GCs (table 5). Narrow-band UVB (NB-UVB – 311 nm) is an effective and safe method in the treatment of moderate and severe AD in school children and adults [96]. Furthermore, mod-

pacjenta [18]. Nie zaleca się przewlekłego stosowania antybiotyków miejscowych ze względu na możliwość powstania antybiotykooporności [18, 19, 86–89]. Uzasadnieniem dla stosowania antybiotyków doustnych jest zaostrzenie AZS z klinicznymi objawami zakażenia bakteryjnego. W innych przypadkach leczenie antybiotykami doustnymi jest niewskazane [17–19, 90, 91]. Krótkie kursy doustnych antybiotyków, np. cefalosporyny, można rozważyć u pacjentów z klinicznymi cechami infekcji *S. aureus* [18, 19]. Ze względu na zaburzenie profilu peptydów przeciwbakteryjnych w AZS uzyskanie trwałej dekolonizacji skóry nie jest praktycznie możliwe [88]. Leczenie przeciwzapalne (mIK, mGKS, UV) zmniejsza kolonizację gronkowcem złocistym w AZS [17].

Zakażenie skóry atopowej wirusem opryszczki zwykłej (HSV) często objawia się jako wyprysk opryszczkowiasty (*eruptio varicelliformis Kaposi, eczema herpetiformis* – EH) i wymaga bezzwłocznie ogólnoustrojowego leczenia przeciwwirusowego acyklowirem [18, 92].

U pacjentów z AZS, u których zmiany zlokalizowane są na głowie, twarzy i szyi, często współistnieje zakażenie drożdżakami *Malassezia* sp., które ustępuje po zastosowaniu miejscowego leczenia przeciwgrzybiczego (ketokonazol lub cyklopiroksolamina) [18, 93–95].

FOTOTERAPIA

Fototerapia może być stosowana w monoterapii lub w połączeniu z mGKS (tab. 5). Wąskozakresowy UVB (*narrow band-UVB* – NB-UVB, 311 nm) jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia średnio nasilonego

Table 5. Phototherapy in AD [96, 97]

Narrow-band UVB (NB-UVB)	Initiating dose for phototype I: 130 mJ/cm ² , II: 220 mJ/cm ² , III: 260 mJ/cm ² , IV: 330 mJ/cm ² , V: 350 mJ/cm ² , VI: 400 mJ/cm ² . With every radiation the dose is increased for phototype I with 15 mJ/cm ² (max. dose 2000 mJ/cm ²), II – with 25 mJ/cm ² (max. dose 2000 mJ/cm ²), III – with 40 mJ/cm ² (max. dose 3000 mJ/cm ²), IV – with 45 mJ/cm ² (max. dose 3000 mJ/cm ²), V – with 60 mJ/cm ² (max. dose 5000 mJ/cm ²), VI – with 65 mJ/cm ² (max. dose 3000 mJ/cm ²). Subsequent doses 3–5 times. In case 1 week of radiation is missed – the last dose may be maintained; 2 weeks – decrease the dose by 25%; 3 weeks – decrease the dose by 50%; 4 weeks – start from the beginning
Adjuvant therapy NB-UVB method	Disappearance of lesions > 95%: last dose once/week for 4 weeks, then 1 dose decreased by 25% every 2 weeks – for 4 weeks, then once/month 50% of the highest dose

Tabela V. Fototerapia w AZS [96, 97]

Wąskie spektrum UVB (<i>narrow band-UVB</i> – NB-UVB)	Dawka inicjująca w fototypie I: 130 mJ/cm ² , II: 220 mJ/cm ² , III: 260 mJ/cm ² , IV: 330 mJ/cm ² , V: 350 mJ/cm ² , VI: 400 mJ/cm ² . Przy każdym naświetlaniu zwiększa się dawkę w fototypie I o 15 mJ/cm ² (maks. dawka 2000 mJ/cm ²), w fototypie II – o 25 mJ/cm ² (maks. dawka 2000 mJ/cm ²), w fototypie III – o 40 mJ/cm ² (maks. dawka 3000 mJ/cm ²), w fototypie IV – o 45 mJ/cm ² (maks. dawka 3000 mJ/cm ²), w fototypie V – o 60 mJ/cm ² (maks. dawka 5000 mJ/cm ²), w fototypie VI – o 65 mJ/cm ² (maks. dawka 3000 mJ/cm ²). Kolejne dawki 3–5 razy. W przypadku opuszczenia 1 tygodnia naświetlań można utrzymać ostatnią dawkę, 2 tygodni – zmniejszyć dawkę o 25%, 3 tygodni – zmniejszyć dawkę o 50%, a 4 tygodni – należy zacząć od początku
Terapia podtrzymująca metodą NB-UVB	Ustąpienie zmian > 95%: ostatnia dawka 1 raz tygodniowo przez 4 tygodnie, następnie 1 dawka zmniejszona o 25% co 2 tygodnie – przez 4 tygodnie, następnie 1 raz na miesiąc – 50% najwyższej dawki

erate doses of UVA1 (340–400 nm) are recommended for adults with AD; PUVA may be used in selected cases [18, 19, 97, 98]. A limitation of phototherapy is its little availability. Rare adverse reactions include: erythema and tenderness after radiation, pruritus, burns and post-sun skin damage, skin cancers, melanoma, lentiginos, photosensitivity reactions (mainly polymorphous light eruptions), folliculitis, photoonycholysis, HSV reactivation, excessive facial hair growth, and cataracts [97].

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

i ciężkiego AZS u dzieci w wieku szkolnym i u osób dorosłych [96]. W terapii dorosłych z AZS zalecane są również średnie dawki UVA1 (340–400 nm) oraz w wybranych przypadkach PUVA [18, 19, 97, 98]. Ograniczeniem stosowania fototerapii jest jej niewielka dostępność. Do rzadkich działań niepożądanych należą: rumień i tkliwość po naświetlaniach, świąd, oparzenie oraz uszkodzenie posłonecznej skóry, raki skóry, czerniak, plamy soczewicowate, reakcje fotonadwrażliwości (głównie polimorficzne osutki świetlne), zapalenie mieszków włosowych, fotoonycholiza, reaktywacja wirusa HSV, nadmierne owłosienie twarzy, zaćma [97].

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

- Schlapbach C., Simon D.: Update on skin allergy. *Allergy* 2014, 69, 1517-1581.
- Garmhausen D., Hagemann T., Bieber T., Dimitriou L., Fimmers R., Diepgen T., et al.: Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013, 68, 498-506.
- Grize L., Gassner M., Wüthrich B., Bringolf-Isler B.: Trends in prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in 5-7-year old Swiss children from 1992 to 2001. *Allergy* 2006, 61, 556-562.
- Weber A.S., Haidinger G.: The prevalence of atopic dermatitis in children is influenced by their parents' education: results of two cross-sectional studies conducted in Upper Austria. *Pediatr Allergy Immunol* 2010, 21, 1028-1035.
- Kowalska-Oledzka E., Czarnecka M., Baran A.: Epidemiology of atopic dermatitis in Europe. *J Drug Assessment* 2019, 8, 126-128.
- Silverberg J.I.: Adult-onset atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019, 7, 28-33.
- Kruszewski J.: Definicja, epidemiologia i genetyka atopowego zapalenia skóry. In: *Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych*. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. W: Gliński, J. Kruszewski (eds.). *Medycyna Praktyczna*, Warsaw 2012, 11-13.
- Cipriani F.: Autoimmune diseases involving skin and intestinal mucosa are more frequent in adolescents and young adults suffering from atopic dermatitis. *J Dermatol* 2017, 44, 1341-1348.
- Silverberg J.I.: Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. *Allergy* 2015, 70, 1300-1308.
- Silverberg J.I.: Selected comorbidities of atopic dermatitis: atopy, neuropsychiatric, and musculoskeletal disorders. *Clin Dermatol* 2017, 35, 360-366.
- Czarnobilska E., Obtulowicz K., Dyga W., Śpiewak R.: The most important contact sensitizers in Polish children and adolescents with atopy and chronic recurrent eczema as detected with the extended European Baseline Series. *Pediatr Allergy Immunol* 2011, 22, 252-256.
- Czarnobilska E., Obtulowicz K., Dyga W., Śpiewak R.: A half of schoolchildren with 'ISAAC eczema' are ill with allergic contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, 25, 1104-1107.
- Bozek A., Reich A.: Metody oceny nasilenia atopowego zapalenia skóry. *Przegl Dermatol* 2016, 103, 479-485.
- Schmitt J., Langan S., Deckert S., Svensson A., von Kobyletzki L., Thomas K., et al.: Assessment of clinical signs of atopic dermatitis: a systematic review and recommendation. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132, 1337-1347.
- Coutanceau C., Stalder J.F.: Analysis of correlations between patient-oriented SCORAD (PO-SCORAD) and other assessment scores of atopic dermatitis severity and quality of life. *Dermatology* 2014, 229, 248-255.
- Van Os-Medendorp H., Koffijberg H., Eland-de Kok P.C., van der Zalm A., de Bruin-Weller M.S., Pasmans S.G., et al.: E-health in caring for patients with atopic dermatitis: a randomized controlled cost-effectiveness study of internet-guided monitoring and online self-management training. *Br J Dermatol* 2012, 166, 1060-1068.
- 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.
- 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.
- 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.

20. **Lewis-Jones S.:** Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006, 60, 984-992.
21. **Carroll C.L., Balkrishnan R., Feldman S.R., Fleischer A.B. Jr, Manuel J.C.:** The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol* 2005, 22, 192-199.
22. **Eller E., Kjaer H.F., Høst A., Andersen K.E., Bindslev-Jensen C.:** Development of atopic dermatitis in the DARC birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol* 2010, 21, 307-314.
23. **Bozek A., Jarzab J.:** Epidemiology of IgE-dependent allergic diseases in elderly patients in Poland. *Am J Rhinol Allergy* 2013, 27, 140-145.
24. **Silverberg J.I., Hanifin J.M.:** Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2013, 132, 1132-1138.
25. **Ring J., Alomar A., Bieber T., Deleuran M., Fink-Wagner A., Gelmetti C., et al.:** Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis). Part II. *J J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012, 26, 1176-1193.
26. **Lebwohl M.G., Del Rosso J.Q., Abramovits W., Berman B., Cohen D.E., Guttman-Yassky E., et al.:** Pathways to managing atopic dermatitis: consensus from the experts. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013, 6 (7 Suppl), S2-S18.
27. **Mancini A.J., Paller A.S., Simpson E.L., Ellis C.N., Eichenfield L.F.:** Improving the patient/clinician and parent/clinician partnership in atopic dermatitis management. *Semin Cutan Med Surg* 2012, 31 (3 Suppl), S23-S77.
28. **Kupfer J., Gieler U., Diepgen T.L., Fartasch M., Lo-Corzilius T., Ring J., et al.:** Structured education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents-a multicenter, randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2010, 68, 353-358.
29. **Takaoka R., Aoki V.:** Education of patients with atopic dermatitis and their caregivers. *Pediatric Allergy Immunol Pulmonol* 2016, 29, 160-163.
30. **Weber M.B., Lorenzini D., Reinehr C.P., Lovato B.:** Assessment of the quality of life of pediatric patients at a center of excellence in dermatology in southern Brazil. *An Bras Dermatol* 2012, 87, 697-702.
31. **Hamelmann E., Hertz U., Holt P., Host A., Lauener R.P., Matricardi P.M., et al.:** New visions for basic research and primary prevention of pediatric allergy: an iPAC summary and futures trends. *Pediatr Allergy Clin Immunol* 2008, 19 (suppl. 19), 4-6.
32. **Leung D.Y.M., Bieber T.:** Atopic dermatitis. *Lancet* 2003, 361, 151-160.
33. **Cudowska B., Kaczmarek M.:** Udział reakcji krzyżowych w kształtowaniu wielonarządowych objawów klinicznych u dzieci z alergią pokarmową i wzwiewną. *Pediatr Pol* 2001, 76, 761-66.
34. **Werfel T., Ballimer-Weber B., Eigenmann P.A., Niggemann B., Rancé F., Turjanmaa K., et al.:** Rola nadwrażliwości pokarmowej w atopowym zapaleniu skóry. Stanowisko EAACI i GA2LEN. *Allergy* 2007, 62, 723-728.
35. **Boyce J., Assa'ad A., Burks W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A., et al.:** Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States. Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126 (6 Suppl), S1-S58.
36. **Sicherer S., Sampson H.A.:** Food hypersensitivity and atopic dermatitis; pathophysiology, epidemiology, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104, 114-122.
37. **Sampson H.A.:** Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113, 803-805.
38. **Werfel T., Breuer K.:** Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004, 4, 379-395.
39. **Kaczmarek M., Wasilewska J., Jarocka-Cyrta E., Cudowska B., Żur E., Matuszewska E., et al.:** Polish statement on food allergy in children and adolescents. *Post Dermatol Alergol* 2011, 28, 331-367.
40. **Kaczmarek M., Żur E., Cudowska B., Wasilewska J.:** Alergia pokarmowa w wieku dziecięcym – aktualny problem kliniczny, diagnostyczny i leczniczy. *Gastroenterol Prakt* 2012, 4, 23-30.
41. **Kaczmarek M.:** Leczenie dietetyczne chorych z atopowym zapaleniem skóry i współistniejącą alergią pokarmową. [In:] Atopowe zapalenie skóry. Poradnik lekarza praktyka. R.J. Nowicki (ed.). Oficyna Wydawnicza Medical Education, Warsaw 2017, 133-152.
42. **Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M., Thomas K.S., Cork M.J., McLean W.H., et al.:** Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 134, 818-823.
43. **Horimukai K., Morita K., Narita M., Kondo M., Kitazawa H., Nozaki M., et al.:** Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 134, 824-830.
44. **Lowe A.J., Leung D.Y.M., Tang M.L.K., Su J.C., Allen K.J.:** The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018, 120, 145-151.
45. **Simpson E.L., Berry T.M., Brown P.A., Hanifin J.M.:** A pilot study of emollient therapy for the primary prevention of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2010, 63, 587-593.
46. **Correa C.M., Nebus J.:** Management of patients with atopic dermatitis: the role of emollient therapy. *Dermatol Res Pract* 2012, 2012, 836931.
47. **Lødrup Carlsen K.C., Reh binder E.M., Skjerven H.O., Carlsen M.H., Fatnes T.A., Fugelli P., et al.:** Preventing atopic dermatitis and ALLergies in children – the PreventADALL study. *Allergy* 2018, 73, 2063-2070.
48. **Lowe A., Su J., Tang M., Lodge C.J., Matheson M., Allen K.J., et al.:** PEBBLES study protocol: a randomised controlled trial to prevent atopic dermatitis, food allergy and sensitisation in infants with a family history of allergic disease using a skin barrier improvement strategy. *BMJ Open* 2019, 9, e024594.
49. **Narbutt J., Lesiak A.:** I-modulia® w badaniach klinicznych – zastosowanie emolientów u chorych na atopowe zapalenie skóry. *Forum Dermatologicum* 2016, 2, 139-143.
50. **Welz-Kubiak K., Reich A.:** Znaczenie emolientów w codziennej pielęgnacji skóry. *Forum Dermatologiczne* 2016, 2, 20-23.
51. **Mengeaud V., Phulpin C., Bacquay A., Boralevi F., Schmitt A.M., Taieb A.:** An innovative oat-based sterile emollient cream in the maintenance therapy of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2015, 32, 208-215.
52. **Akerstrom U., Reitamo S., Langeland T., Berg M., Rustad L., Korhonen L., et al.:** Comparison of moisturizing creams for the prevention of atopic dermatitis relapse: a randomized double-blind controlled multicentre clinical trial. *Acta Derm Venereol* 2015, 95, 587-592.

53. **Breternitz M., Kowatzki D., Langenauer M., Elsner P., Fluhr J.W.:** Placebo-controlled, double-blind, randomized, prospective study of a glycerol-based emollient on eczematous skin in atopic dermatitis: biophysical and clinical evaluation. *Skin Pharmacol Physiol* 2008, 21, 39-45.
54. **Eichenfield L.F., Tom W.L., Berger T.G., Krol A., Paller A.S., Schwarzenberger K., et al.:** 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, 71, 116-132.
55. **Angelova-Fischer I., Neufang G., Jung K., Fischer T.W., Zillikens D.:** A randomized, investigator-blinded efficacy assessment study of stand-alone emollient use in mild to moderately severe atopic dermatitis flares. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28 (Suppl 3), 9-15.
56. **Boralevi F., Saint Aroman M., Delarue A., Raudsepp H., Kaszuba A., Bylaite M., et al.:** Long-term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28, 1456-1462.
57. **Czarnowicki T., Malajian D., Khattri S., Correa da Rosa J., Dutt R., Finney R., et al.:** Petrolatum: barrier repair and antimicrobial responses underlying this "inert" moisturizer. *J Allergy Clin Immunol* 2016, 137, 1091-1102.
58. **Korting H.C., Braun Falco O.:** Efficacy and tolerability of pale sulfonated shale oil cream 4% in the treatment of mild to moderate atopic eczema in children: a multicentre, randomized vehicle-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010, 24, 1176-1182.
59. **Szczepanowska J., Reich A., Szepietowski J.C.:** Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008, 19, 614-661.
60. **Grimalt R., Mengeaud V., Cambazard F.:** The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007, 214, 61-7.35.
61. **Msika P., De Belilovsky C., Piccardi N., Chebassier N., Baudouin C., Chadoutaud B.:** New emollient with topical corticosteroid-sparing effect in treatment of childhood atopic dermatitis: SCORAD and quality of life improvement. *Pediatr Dermatol* 2008, 25, 606-612.
62. **Eberlein B., Eicke C., Reinhardt H.W., Ring J.:** Adjuvant treatment of atopic eczema: assessment of an emollient containing N-palmitoylethanolamine (ATOPA study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008, 22, 73-82.
63. **Kordus K., Śpiewak R.:** Emolienty z apteki – pomoc czy zagrożenie dla chorych na wyprysk? *Alergia Astma Immunologia* 2012, 17, 147-153.
64. **Mailhol C., Lauwers-Cances V., Rancé F., Paul C., Giordano-Labadie F.:** Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy* 2009, 64, 801-806.
65. **Wollenberg A., Szepietowski J., Taieb A., Ring J.:** Corrigendum: consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, 33, 1436.
66. **Fostini A.C., Victor Georgescu V., Decoster C.J., Girolomoni G.:** A cream based on *Aquaphilus dolomia* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *Eur J Dermatol* 2017, 27, 317-318.
67. **Aries M.F., Hernandez-Pigeon H., Vaissière C., Delga H., Caruana A., Leveque M., et al.:** Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomia* extract on in vitro models. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016, 9, 421-443.
68. **Bianchi P., Theunis J., Casas C., Villeneuve C., Patrizi A., Phulpin C., et al.:** Effects of a new emollient-based treatment on skin microflora balance and barrier function in children with mild atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2016, 33, 165-171.
69. **Martin H., Laborel-Préneron E., Fraysse F., Nguyen T., Schmitt A.M., Redoulès D., et al.:** *Aquaphilus dolomia* extract counteracts the effects of cutaneous *S. aureus* secretome isolated from atopic children on CD4+ T cell activation. *Pharm Biol* 2016, 54, 2782-2785.
70. **Schmid-Grendelmeier P., Simon D., Simon H.U., Akdis C.A., Wüthrich B.:** Epidemiology, clinical features, and immunology of the intrinsic (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy* 2001, 56, 841-849.
71. **Akdis C.A., Akdis M., Biber 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.
72. **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.
73. **Green C., Colquitt J.L., Kirby J., Davidson P.:** Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost effectiveness of once-daily vs. more frequent use. *Br J Dermatol* 2005, 152, 130-141.
74. **Jenerowicz D., Czarnecka-Operacz M., Silny W.:** Corticosteroid phobia in patients with atopic dermatitis. *Wiad Lek* 2005, 58, 607-615.
75. **Luger T., de Raeve L., Gelmetti C., Kakourou T., Katsarou A., Lambert J., et al.:** Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol* 2013, 23, 758-766.
76. **Schmitt J., von Kobyletzki L., Svensson A., Apfelbacher C.:** Efficacy and tolerability of proactive treatment with topical corticosteroids and calcineurin inhibitors for atopic eczema: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2011, 164, 415-428.
77. **Luger T., Boguniewicz M., Carr W.:** Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015, 26, 306-315.
78. **Wollenberg A., Bieber T.:** Proactive therapy of atopic dermatitis – an emerging concept. *Allergy* 2009, 64, 276-278.
79. **Wollenberg A., Reiner F., Kroth J., Ruzicka T.:** Proactive therapy of atopic eczema – an evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009, 7, 117-121.
80. **Arjan C.A., Devillers A., Oranje A.P.:** Wet-wrap treatment in children with atopic dermatitis: a practical guideline. *Pediatr Dermatol* 2012, 29, 24-27.
81. **Devillers A.C.A., de Waard van der Speck F.B., Mulder P.G.H., Oranje A.P.:** Treatment of refractory atopic dermatitis using 'wet-wrap' dressings and diluted corticosteroids: results of standardized treatment in both children and adults. *Dermatology* 2002, 204, 50-55.

82. **Oranje A.P., Devillers A.C., Kunz B., Jones S.L., DeRaevae L., Van Gysel D., et al.:** Treatment of patients with atopic dermatitis. Using wet-wrap-dressings with diluted steroids and/or emollients. An expert-panel's opinion and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006, 20, 1277-1286.
83. **Braham S.J., Pugashetti R., Koo J., Maibach H.I.:** Occlusive therapy in atopic dermatitis: overview. *J Dermatolog Treat* 2010, 21, 62-72.
84. **Kong H.H., Oh J., Deming C., Conlan S., Grice E.A., Beatson M.A., et al.:** Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012, 22, 850-859.
85. **Kong H.H., Segre J.A.:** Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol* 2012, 132, 933-939.
86. **Huang J.T., Abrams M., Tloutan B., Rademaker A., Paller A.S.:** Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics* 2009, 123, e808-e814.
87. **Kircik L.H.:** Efficacy and tolerability of retapamulin 1% ointment for the treatment of infected atopic dermatitis: a pilot study. *J Drugs Dermatol* 2012, 11, 858-860.
88. **Alsterholm M., Flytstrom I., Bergbrant I.M., Faergemann J.:** Fusidic acid-resistant *Staphylococcus aureus* in impetigo contagiosa and secondarily infected atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2010, 90, 52-57.
89. **Thum D., Seidl H.P., Hein R., Ring J., Andres C., Mempel M.:** Current resistance patterns of *Staphylococcus aureus* towards topical antibiotics and relevant antiseptics in patients with atopic dermatitis and impetigo. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013, 11, 875-878.
90. **Cardona I.D., Cho S.H., Leung D.Y.:** Role of bacterial superantigens in atopic dermatitis: implications for future therapeutic strategies. *Am J Clin Dermatol* 2006, 7, 273-279.
91. **Ewing C., Ashcroft C., Gibbs A.:** Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1998, 138, 1022-1029.
92. **Hung S.H., Lin Y.T., Chu C.Y., Lee C.C., Liang T.C., Yang Y.H., et al.:** *Staphylococcus* colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone or tacrolimus with or without antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007, 98, 51-56.
93. **Lintu P., Savolainen J., Kortekangas-Savolainen O., Kalimo K.:** Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001, 56, 512-517.
94. **Mayser P., Kupfer J., Nemetz D., Schäfer U., Nilles M., Hort W., et al.:** Treatment of head and neck dermatitis with ciclopiroxolamine cream - results of a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2006, 19, 153-158.
95. **Schnopp C., Ring J., Mempel M.:** The role of antibacterial therapy in atopic eczema. *Expert Opin Pharmacother* 2010, 11, 929-936.
96. **Crall C.S., Rork J.F., Delano S., Huang J.T.:** Phototherapy in children: considerations and indications. *Clin Dermatol* 2016, 34, 633-639.
97. **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.

Received: 18.08.2019

Accepted: 1.09.2019

Otrzymano: 18.08.2019 r.

Zaakceptowano: 1.09.2019 r.

How to cite this article

Nowicki R.J., Trzeciak M., Kaczmarski M., Wilkowska A., Czarnecka-Operacz M., Kowalewski C., Rudnicka L., Kulus M., Mastalerz-Migas A., Peregud-Pogorzelski J., Sokolowska-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 I. Prophylaxis, topical treatment and phototherapy. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 354-371.

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.88253>