

**Klaudia Kołakowska^{1*}, Piotr Franciszek Kurzyna¹, Maciej Czubek²,
Igor Lis², Gabriela Maria Piech²**

¹Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok

²Okręgowa Izba Lekarska w Białymstoku, Białystok

*autor korespondencyjny

DIAGNOSTYKA I LECZENIE ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

Diagnosis and treatment of atopic dermatitis

1. Wprowadzenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, nawracającą chorobą zapalną skóry, która charakteryzuje się uporczywym świądem, zaczerwienieniem i stanem zapalnym [1]. Patogeneza AZS jest złożona i składają się na nią m.in. czynniki genetyczne, immunologiczne oraz środowiskowe. Choroba ta może być dziedziczona wielogenowo – osoby z wywiadem atopii w rodzinie mają większe ryzyko zachorowania [2,3]. AZS pojawia się już we wczesnym dzieciństwie, a w 90% ujawnia się przed ukończeniem piątego roku życia [4]. AZS oraz alergie pokarmowe są także pierwszymi objawami marszu alergicznego, który charakteryzuje się narastającymi wraz z wiekiem pacjenta kolejnymi schorzeniami alergicznymi: począwszy od AZS, przez alergiczny nieżyt nosa, aż po astmę oskrzelową [5].

W Polsce dotkniętych AZS jest 4,7–9,2% dzieci i 0,9–1,4% dorosłych, natomiast na świecie ten odsetek wynosi odpowiednio 15–20% i 1–3% [6]. U niemowląt AZS manifestuje się najczęściej ostrymi zmianami rumieniowymi z obrzękiem, przetarciami i pęcherzykami wypełnionymi treścią surowiczą zlokalizowanymi zwykle na twarzy, policzkach i tułowi. U dzieci powyżej 2. roku życia zmiany stają się bardziej zlokalizowane (dół podkolanowy i łokciowy oraz obszar wokół szyi). Ponadto AZS u dzieci ma charakter

przewlekły i cechuje go sucha skóra oraz lichenizacja. Z kolei u osób nastoletnich i dorosłych AZS często objawia się rozproszonym wypryskiem lub zmianami zlokalizowanymi na dłoniach, powiekach oraz skórze głowy [7]. Wykazano, że AZS stanowi istotny problem medyczny i społeczny oraz znacząco obniża jakość życia pacjentów [8,9]. Celem tego przeglądu literatury jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego diagnostyki i leczenia AZS oraz analiza dostępnych nowoczesnych metod terapii.

2. Patofizjologia atopowego zapalenia skóry

Patomechanizmy odpowiedzialne za wystąpienie AZS są złożone i obejmują zaburzenia immunologiczne, predyspozycje genetyczne, zaburzenia mikrobiomu skóry oraz uszkodzenia bariery skórnej [10]. Istnieją dwie główne hipotezy dotyczące rozwoju AZS związane z interakcją między dysfunkcją bariery skórnej a zaburzeniami immunologicznymi. Jedna z nich sugeruje, że osłabienie bariery naskórkowej jest pierwotnym czynnikiem zapoczątkowującym odpowiedź immunologiczną. Z kolei druga hipoteza sugeruje, że to nadmierna aktywność układu immunologicznego jest powodem uszkodzenia bariery naskórkowej. Oba te mechanizmy wzajemnie się uzupełniają, co prowadzi do przewlekłego zapalenia skóry i zaostrzenia objawów choroby [11].

Dysfunkcja bariery skórnej sprzyja przenikaniu antygenów i alergenów do głębszych warstw skóry, co inicjuje kaskadę zapalną. W odpowiedzi na uszkodzenie skóry, komórki nabłonkowe uwalniają limfopoetynę podścieliska grasicy (TSLP) oraz interleukinę (IL)-25 i IL-33, indukując ostrą odpowiedź immunologiczną limfocytów Th2 [12]. Aktywowanie limfocytów Th2 prowadzi do uwalniania cytokin prozapalnych (IL-4, IL-5, IL-13 i IL-31), które aktywują dalsze szlaki sygnałowe kinazy Janus (JAK). Nadmierna aktywacja szlaków JAK prowadzi do wzmożonego stanu zapalnego, dysfunkcji bariery naskórkowej oraz dalszej aktywacji komórek plazmatycznych i limfocytów B, co skutkuje produkcją immunoglobulin typu E (IgE). Kaskada tych zdarzeń prowadzi do nasilonego świądu skóry [10]. Natomiast faza przewlekła odpowiedzi immunologicznej mediowana jest głównie przez limfocyty Th1. Dominuje w niej aktywność IL-12, interferonu gamma (IFN- γ) oraz czynnika stymulującego kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF), co prowadzi do przebudowy skóry oraz utrzymania przewlekłego zapalenia [13]. Za występowanie zmian przewlekłych mogą też odpowiadać cytokiny uwalniane przez limfocyty Th17 i Th22 [14].

Mutacje genetyczne również odgrywają istotną rolę w patogenezie AZS. Jak dotąd zlokalizowano ponad 34 regiony chromosomalne związane z predyspozycją do AZS [15]. Szczególnie istotne są mutacje w genie filagryny (FLG), ponieważ odpowiadają za cięższy przebieg i wcześniejszy początek AZS. Wynika to z faktu, że FLG jest kluczowym białkiem barierowym, którego uszkodzenie powoduje osłabienie bariery skórnej. Prowadzi

to do zwiększonej utraty wody, wysuszenia skóry oraz większej przepuszczalności dla alergenów, substancji drażniących i drobnoustrojów [16]. Ponadto wpływ na osłabienie bariery skórnej mają liczne zaburzenia w białkach strukturalnych i lipidach naskórka [17].

Wpływ na rozwój stanu zapalnego w AZS ma także zmiana mikrobiomu skóry, a w szczególności kolonizacja skóry przez bakterie *Staphylococcus aureus*. Produkują one toksyny działające jak superantygeny, które odpowiadają za nadmierną aktywność układu odpornościowego. Dysbioza mikrobiomu skóry, czyli zmniejszenie różnorodności mikroorganizmów, przyczynia się do zaburzeń równowagi immunologicznej i dalszego pogłębiania uszkodzeń bariery skórnej [18,19].

Produkcja cytokin przez limfocyty Th2 prowadzi także do aktywacji włókien nerwowych typu A δ i C, co skutkuje odczuciem świądu i bólu. Przewlekłe uwalnianie czynników świądowych nasilających swędzenie w skórze prowadzi do instynktownego drapania. Drapanie kończy się dalszym uszkodzeniem skóry i uwolnieniem tych czynników, co prowadzi do błędnego koła swędzenia i drapania, które manifestuje się na skórze w postaci jej pogrubienia i lichenizacji [10].

3. Diagnostyka AZS

Diagnostyka AZS opiera się głównie na ocenie stanu klinicznego pacjenta (morfologia i rozmieszczenie zmian skórnych) oraz dokładnym zebraniu wywiadu [20]. Co więcej, kluczowe znaczenie ma określenie czynników psychosomatycznych, alergicznych i środowiskowych, które mogą powodować zaostrzenie choroby. Należy zaznaczyć, że biopsja skóry i ocena histopatologiczna nie są rutynowo zalecane u pacjentów z podejrzeniem AZS. Natomiast złoty standard w diagnostyce AZS stanowią wytyczne stworzone w 1980 roku przez Hanifina i Rajkę (H-R). Uwzględniają one 4 kryteria większe oraz 23 kryteria mniejsze. Warunkiem rozpoznania choroby jest stwierdzenie u pacjenta 3 kryteriów większych oraz 3 kryteriów mniejszych. Kryteria większe obejmowały świąd, typową morfologię i lokalizację zmiany, przewlekłe bądź nawracające zapalenie skóry oraz dodatni wywiad rodzinny. Z kolei kryteria mniejsze zawierały inne rodzaje zmian skórnych, m.in. rybią łuskę, pobruzdowanie dłoni, rogowacenie okołomieszkowe czy rumień okolic twarzy [21]. Choć kryteria H-R są uznawane za złoty standard w diagnostyce AZS, częściej stosuje się je w badaniach naukowych niż codziennej praktyce klinicznej. Z tego powodu American Academy of Dermatology opracowała uproszczoną wersję kryteriów H-R, która nie została jeszcze zweryfikowana, ale nadaje się do użytku klinicznego [22].

Zespół UK Working Party (UKWP) składający się ze specjalistów dermatologii, medycyny rodzinnej i pediatrii ograniczył liczbę kryteriów do kluczowych ograniczył liczbę kryteriów do kluczowych, tak aby mogły być stosowane także przez lekarzy

niespecjalizujących się w chorobach skóry. Kryteria te obejmują jedno kryterium obowiązkowe i pięć kryteriów większych, których stwierdzenie nie wymaga przeprowadzenia żadnych dodatkowych badań laboratoryjnych. Wytyczne UKWP mają jednak swoje ograniczenia i sprawdzają się lepiej w diagnostyce AZS u dzieci niż u dorosłych pacjentów. Należy zaznaczyć, że zarówno kryteria H-R, jak i kryteria UKWP zostały pozytywnie zweryfikowane w badaniach oceniających skuteczność diagnostyki AZS [6, 23].

W ocenie stopnia nasilenia objawów AZS, doborze leczenia i ocenie jego skuteczności stosuje się liczne skale. W całościowej ocenie nasilenia choroby uwzględnia się zarówno objawy obiektywne, jak i subiektywne. Do najczęściej używanych metod należą: *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD), *Eczema Area and Severity Index* (EASI) oraz *Investigator's Global Assessment* (IGA) [3]. Skala SCORAD ocenia zarówno objawy subiektywne zgłaszane przez pacjenta, jak i intensywność oraz rozmieszczenia zmian skórnych. W interpretacji skali SCORAD wynik $<25\%$ określa łagodne AZS, natomiast wynik $>50\%$ wskazuje na ciężki przebieg choroby [16]. Natomiast skala EASI służy do oceny nasilenia wyprysku atopowego i obejmuje cztery główne objawy choroby: rumień, obecność grudek lub obrzęku, zadrapania oraz lichenizację. Objawy te są oceniane na skórze głowy i szyi, tułowia oraz kończynach [24]. Ponadto skala IGA skupia się w odróżnieniu do skali SCORAD wyłącznie na objawach klinicznych, oceniając stan skóry chorego. Wynik 0–1 oznacza czystą bądź prawie czystą skórę, natomiast wartość 4 wskazuje na ciężką postać choroby z zaawansowanymi i rozległymi zmianami skórnymi [24].

4. Leczenie miejscowe AZS

Celem leczenia AZS jest ograniczenie objawów i zmniejszenie częstości zaostrzeń ze względu na nawrotowy charakter choroby. Do kluczowych elementów leczenia zaliczamy: unikanie czynników wyzwalających, redukcję stanu zapalnego oraz przywrócenie i utrzymanie prawidłowej bariery hydrolipidowej skóry [25]. U wszystkich pacjentów z rozpoznaniem AZS, bez względu na przebieg choroby, stosowana jest podstawowa terapia obejmująca unikanie alergenów oraz stosowanie emolientów i olejków do kąpieli. Ponadto, w zależności od wieku pacjenta oraz otrzymanej przez niego punktacji SCORAD stosowane jest leczenie indywidualne. W łagodnych postaciach atopii (SCORAD $<25\%$) oraz w przemijającym AZS zalecana jest terapia z wykorzystaniem miejscowych glikokortykosteroidów (GKS) klasy II. W przypadku obecności dodatkowych czynników ryzyka do leczenia na tym etapie choroby włączane są również miejscowo inhibitory kalcyneuryny (IK) i środki antyseptyczne. Jeśli SCORAD wynosi 25–50%, zaleca się miejscową terapię inhibitorami kalcyneuryny, GKS II lub III klasy, opatrunki mokre, psychoterapię, leczenie klimatyczne oraz fototerapię. Natomiast

w ciężkiej postaci AZS (SCORAD>50%) konieczna jest hospitalizacja i systemowa podaż leków immunosupresyjnych. Co więcej, u dorosłych stosuje się leczenie biologiczne oraz leczenie doustnymi GKS w krótkich okresach [25].

W leczeniu miejscowym AZS najczęściej stosuje się emolienty oraz miejscowe leki przeciwzapalne, do których zaliczamy GKS i IK. Co więcej, w ostatnich latach trwają badania nad nowymi lekami miejscowymi, z których najlepiej poznane są crisaborol i ruksolitynib, a także tapinarof i asivatrep [26]. Poza klasycznym leczeniem miejscowym można stosować także terapię proaktywną. Polega ona na aplikacji leków przeciwzapalnych najczęściej dwa razy w tygodniu na okolice znajdujące się w stanie remisji, które uprzednio były objęte procesem zapalnym. Wykazano, że terapia proaktywna zmniejsza ryzyko nawrotu AZS [27].

Emolienty zabezpieczają naskórek przed nadmierną utratą wody, co poprawia nawilżenie warstwy rogowej [28]. Wykazano również, że stosowanie emolientów zmniejsza nasilenie świądu skóry [29]. Rodzaj zastosowanego preparatu zależy od charakteru oraz lokalizacji zmiany, a także od panującej pory roku. Występowanie ostrych zmian lub zmian zlokalizowanych w obszarach wyprzeniowych jest wskazaniem do zastosowania środków hydrofilnych, podczas gdy na zmiany przewlekłe z nasiloną keratynizacją stosuje się preparaty lipofilne. Środki hydrofilne są wskazane do stosowania latem, a preparaty lipofilne stosowane są głównie zimą [30]. Szczególną uwagę należy zwrócić na ilość stosowanego emolientu, która powinna wynosić ok. 250 g tygodniowo w przypadku osoby dorosłej [31].

Kluczowy element miejscowego leczenia przeciwzapalnego AZS stanowią GKS aplikowane raz dziennie. GKS działają poprzez hamowanie limfocytów B oraz T, a także zmniejszają poziom mediatorów stanu zapalnego, takich jak cytokiny, leukotrieny czy histamina. Najczęściej stosowane są GKS II klasy o średniej sile działania, np. 0,1% maślan hydrokortyzonu [30]. W celu zwiększenia skuteczności GKS można zastosować opatrunek okluzyjny, który szybko zmniejsza nasilenie objawów [28]. Efektywność okluzji wynika ze zwiększonej penetracji leku, zmniejszenia utraty wody i zahamowania mechanicznych uszkodzeń skóry podczas drapania [32]. GKS stosowane miejscowo mogą powodować liczne działania niepożądane takie jak: teleangiektazje, wybroczyny, rozstęp, hipertrychoza, atrofia skóry oraz trądzik [30, 33]. Ponadto GKS nie mogą być stosowane na skórę twarzy, okolice wyprzeniowe oraz intymne – w razie konieczności należy zastosować GKS o słabej sile działania przez maksymalnie kilka dni [30].

Kolejną grupę leków zarejestrowanych do leczenia AZS stanowią IK, do których należą takrolimus oraz pimekrolimus. Ich działanie polega na hamowaniu syntezy cytokin zapalnych poprzez inhibicję fosfatazy kalcyneuryny. Charakteryzują się one większym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z GKS, przez co są szczególnie przydatne w leczeniu zmian zlokalizowanych w okolicach intymnych czy na skórze

twarzy [30]. Dodatkowo IK o zmniejszonym stężeniu mogą być zastosowane u dzieci od 2. roku życia [34]. IK skutecznie zmniejszają stan zapalny, ograniczają świąd oraz redukują częstość nawrotów choroby [28]. Do najczęstszych działań niepożądanych IK należą przejściowe zaczerwienienie oraz pieczenia w miejscu aplikacji, stopniowo zmniejszające się po kilkukrotnym użyciu [35].

Alternatywą dla GKS oraz IK mogą być crisaborol oraz ruksolitynib. Crisaborol należy do grupy inhibitorów fosfodiesterazy-4 (PDE-4) i hamuje wydzielanie cytokin zapalnych. Stosuje się go w leczeniu AZS o lekkim do umiarkowanego nasileniu. Jego skuteczność udowodniono w licznych badaniach, wykazujących poprawę u pacjentów stosujących 2% maść crisaborolu dwa razy dziennie. Ponadto wykazano pozytywny wpływ crisaborolu na redukcję świądu u pacjentów dorosłych. Podobnie do IK charakteryzuje go niewielka ilość działań niepożądanych [28]. Natomiast działanie ruksolitynibu polega na hamowaniu kinaz janusowych. Został on dopuszczony do stosowania u osób powyżej 12. roku życia, a ograniczenie w jego stosowaniu stanowi maksymalna powierzchnia ciała (20%), na którą może zostać zaaplikowany [28]. Badania wykazują zmniejszenie uczucia swędzenia już po 36 godzinach od zastosowania miejscowego preparatu ruksolitynibu [36].

5. Fototerapia

U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS, u których choroba nie jest kontrolowana w wystarczającym stopniu za pomocą leczenia miejscowego do leczenia dołączana jest fototerapia lub fotochemioterapia. Fotochemioterapia polega na połączeniu światła UVA z psolarenem (terapia PUVA), czyli środkiem chemicznym uwrażliwiającym skórę na promieniowanie ultrafioletowe. Terapia PUVA może być przeprowadzana systemowo z doustnym podaniem psolarenu lub miejscowo z wykorzystaniem kąpeli i kremów-PUVA. Co ważne, nie zaleca się włączania jej do procesu leczenia u dzieci poniżej 12. roku życia (potencjalne szkodliwe skutki uboczne) [37,38]. W fototerapii AZS wykorzystuje się promieniowanie oparte na UVA oraz UVB. Wyniki ostatnich badań wykazały, że światło nadfioletowe o określonej długości fali ma działanie immunomodulujące poprzez wpływ na ekspresję cytokin. Fototerapia może obniżać poziom IL-5, IL-13, IL-31 oraz komórek dendrytycznych, a także stymulować apoptozę limfocytów T [39].

6. Leczenie ogólne AZS

Leczenie systemowe stosuje się w ciężkich przypadkach AZS oraz u osób, u których leczenie miejscowe i fototerapia były nieskuteczne [30,40]. Do najczęściej stosowanych

preparatów w leczeniu ogólnym AZS zaliczamy cyklosporynę A, metotreksat, azatioprynę oraz mykofenolan mofetylu [41].

Cyklosporyna A (CyA) stanowi lek pierwszego wyboru w ciężkich postaciach przewlekłego AZS u osób dorosłych (zarejestrowana do leczenia od 16. roku życia) [42]. CyA działa poprzez redukcję IL-2 oraz supresję limfocytów T [28]. Ponadto CyA zmniejsza nasilenie oraz powierzchnię skóry zajętej stanem zapalnym, a także wpływa na zwiększenie jakości życia pacjenta z AZS poprzez poprawę snu oraz redukcję świądu [42]. Z uwagi na szybki efekt działania, CyA może być stosowana podczas terapii przerywanej w 12-tygodniowych cyklach. Co ważne, CyA nie powinna być przyjmowana dłużej niż 12 miesięcy [41]. Ponadto niezbędne jest regularne monitorowanie stężenia leku we krwi oraz dostosowywanie dawki w zależności od nasilenia objawów [43]. Do głównych objawów niepożądanych leczenia CyA zalicza się niewydolność nerek oraz nadciśnienie tętnicze [41].

Azatiopryna należy do analogów puryn i hamuje działanie komórek Langerhansa [44]. Jednakże jej dokładny mechanizm w leczeniu AZS nie został w pełni wyjaśniony, dlatego jest ona stosowana „off-label” [42]. W badaniach klinicznych oceniających wpływ azatiopryny w monoterapii u pacjentów z AZS wykazano redukcję objawów oraz poprawę jakości życia. Jednakże wykazano także niższą skuteczność azatiopryny oraz metotreksatu w porównaniu z CyA w terapii AZS u pacjentów dorosłych [45]. Zaleca się stosowanie dobowej dawki wynoszącej 1–3g/kg m.c. [28]. Do najczęstszych objawów niepożądanych leczenia azatiopryną zaliczamy cytopenię oraz uszkodzenie wątroby [41,43].

Kolejnym lekiem stosowanym w systemowym leczeniu AZS jest metotreksat, będący antymetabolitem kwasu foliowego. Jego działanie polega na hamowaniu syntezy DNA, RNA oraz puryn [46]. Leczenie niską dawką metotreksatu poprawia wskaźnik SCORAD i stanowi alternatywę w terapii ciężkiej postaci AZS opornej na leczenie miejscowe [43,47,48]. Pierwsze efekty przyjmowania metotreksatu obserwuje się po około 6 tygodniach, co wskazuje na opóźnione działanie względem CyA [43]. Co ważne, wykazano, że metotreksat wykazuje podobną skuteczność do CyA w leczeniu AZS u dzieci [49]. Wśród najczęściej występujących objawów niepożądanych leczenia metotreksatem wyróżnia się supresję szpiku kostnego, hepatotoksyczność oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe [50]. W celu zminimalizowania ryzyka działań niepożądanych rekomenduje się suplementację kwasu foliowego [28].

Najnowsze doniesienia sugerują, że GKS nie są wskazane do systemowego leczenia AZS, z uwagi na brak jednoznacznych dowodów na ich większą skuteczność nad pozostałymi lekami [41]. Zastosowanie systemowych GKS może być ograniczone do krótko-terminowego leczenia w przypadku braku innych metod leczenia [51]. Ponadto cechują się one wysokim ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych, takich jak zespół Cushinga, osteoporoza i jałowa martwica głowy kości udowej [40].

Kolejną alternatywą dla standardowego leczenia AZS może być stosowany „off-label” mykofenolan mofetylu. Jego działanie polega na hamowaniu dehydrogenazy monofosforanu inozyny biorącej udział w syntezie DNA. Ponadto mykofenolan mofetylu wykazuje działanie cytostatyczne na limfocyty T i B. Jak wykazały metaanalizy, zastosowanie tego leku u dzieci z opornym na leczenie AZS skutkowało poprawą wskaźnika SCORAD [52]. Brakuje jednak badań na temat dawkowania, skuteczności oraz objawów niepożądanych po leczeniu mykofenolanem mofetylu u pacjentów z AZS [28,30]. Z uwagi na brak jasnych rekomendacji najczęściej stosuje się dawkę w zakresie 0,5–3g/dobę [53]. Mykofenolan mofetylu jest dość dobrze tolerowany przez pacjentów. Do najczęstszych działań niepożądanych zalicza się zaburzenia żołądkowo-jelitowe, pancytopenię, a także objawy ze strony układu moczowego [41,50].

Biorąc pod uwagę, że u podłoża patomechanizmu AZS w większości przypadków leży atopia, zastosowanie w leczeniu ma również immunoterapia swoista (AIT). Dowiedziono, że AIT jest najbardziej skuteczna u pacjentów z AZS prezentujących dodatkowo objawy marszu atopowego [54]. Jednakże w części przypadków odnotowano zwiększenie ryzyka zaostrzeń objawów AZS po zastosowaniu AIT. Pomimo ryzyka, jakie niesie za sobą AIT, jej zastosowanie u odpowiedniej grupy pacjentów może pozytywnie wpływać na przebieg AZS [55].

7. Nowe metody terapii AZS – leki biologiczne

Nowoczesna terapia umiarkowanych i ciężkich postaci AZS oparta jest przede wszystkim na leczeniu biologicznym. Leki biologiczne mogą być stosowane w skojarzeniu ze standardowym leczeniem miejscowym. Leczenie biologiczne AZS obejmują głównie 3 grupy leków: przeciwciała monoklonalne, inhibitory PDE-4 (omówione w rozdz. 4) oraz inhibitory kinaz JAK. Wykorzystuje się je w leczeniu ciężkich postaci AZS ze względu na mechanizm hamujący układ Th2-komórkowy [56, 57]. Przeciwciała monoklonalne zarejestrowane do leczenia umiarkowanego i ciężkiego AZS to dupilumab, tralokinumab i lebrikizumab. Natomiast pozostałe przeciwciała, w tym m.in. nemolizumab, znajdują się obecnie na etapie badań klinicznych [58].

Dupilumab jest lekiem drugiego wyboru w terapii ciężkiej postaci AZS po niepowodzeniu terapii ogólnej. Jest on antagonistą podjednostki α receptora dla IL-4 i IL-13, przez co hamuje szlaki sygnałowe indukowane przez te cytokiny. W Polsce dupilumab jest zarejestrowany do leczenia AZS u pacjentów od 12. roku życia oraz u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 11 lat w przypadku AZS o ciężkim nasileniu [59]. Dupilumab podawany jest podskórnie w dawce początkowo 600 mg, a następnie 300 mg co 2 tygodnie. W badaniu klinicznym III fazy LIBERTY AD CHRONUS oceniono wpływ dupilumabu w dawce 300 mg raz w tygodniu oraz 300 mg co 2 tygodnie z równoczesnym

stosowaniem GKS miejscowo na pacjentów z umiarkowaną/ciężką postacią AZS. Oba sposoby dawkowania leku prowadziły w podobnym stopniu do poprawy wskaźników oceny nasilenia AZS m.in. SCORAD, EASI i IGA oraz zmniejszenia częstości nawrotów i wskaźnika nasilenia świądu. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie występowania lęku, depresji i zaburzeń snu oraz poprawę wskaźnika jakości życia osób cierpiących na chorobę skóry – DLQI [60]. Działania niepożądane dupilumabu obejmują: odczyny w miejscu podania leku, zapalenie powiek i spojówek oraz opryszczkę w obrębie jamy ustnej. Zatem dupilumab wykazuje mniej działań niepożądanych niż inne leki systemowe stosowane w terapii AZS. Co ciekawe, leczenie dupilumabem przez 52 tygodnie nie powoduje istotnych odchyień w badaniach laboratoryjnych, jednakże zaleca się kontrolne badania przed rozpoczęciem terapii i po jej zakończeniu [61].

Tralokinumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko IL-13. W badaniach klinicznych III fazy (ECZTRA 1 i ECZTRA 2) wykazano, że podawanie tralokinamabu podskórnie w dawce 300 mg co 2 tygodnie powoduje znaczną redukcję nasilenia AZS w skali IGA oraz EASI 75 (75-procentową redukcję nasilenia w skali EASI) [62]. Aktualnie tralokinumab jest zarejestrowany do leczenia AZS u pacjentów od 12 roku życia. Leczenie rozpoczyna się od dawki 600 mg, a następnie podaje się 300 mg co 2 tyg. Najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku jest: eozynofilia oraz zakażenia górnych dróg oddechowych.

Lebrikizumab jest przeciwciałem monoklonalnym również skierowanym przeciwko IL-13. W badaniach klinicznych III fazy oceniono skuteczność lebrikizumabu podawanego podskórnie w dawce 250 mg co 2 tygodnie. Wykazały one, że lebrikizumab zmniejszał nasilenie AZS w skali IGA oraz EASI 75 w porównaniu z placebo. Ponadto zaobserwowano zmniejszenie nasilenia świądu i poprawę snu [63,64].

Nemolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi IL-31. IL-31 odpowiada za rozwój zapalenia oraz świądu w patomechanizmie AZS. Badanie kliniczne oceniające wpływ podawanego podskórnie nemolizumabu pacjentom z AZS i świądem o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego wykazało znaczne zmniejszenie świądu oraz redukcję nasilenia AZS w skali EASI w porównaniu z placebo [65].

Kolejną grupę nowoczesnych leków stosowanych w terapii AZS stanowią inhibitory kinaz JAK. Należą do nich: abrocytynib, baricytynib, tofacytynib oraz ruksolitynib. Kinazy JAK uczestniczą w aktywacji komórek plazmatycznych i limfocytów B, co prowadzi do uwalniania cytokin. Co więcej, kinazy JAK indukują fosforylację i aktywację białek sygnałowych oraz aktywatorów transkrypcji określanych jako białka STAT. Natomiast inhibitory kinaz JAK hamują wyżej opisane procesy, co prowadzi do redukcji stanu zapalnego w AZS. W badaniach klinicznych wykazano, że inhibitory kinaz JAK zmniejszały stężenia IL-31 i IL-22 oraz liczbę eozynofili u pacjentów z AZS [66].

Abrocycynib jest inhibitorem kinazy JAK1, wskazanym do leczenia AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych zakwalifikowanych do leczenia ogólnoustrojowego. Abrocycynib podawany jest doustnie w dawce początkowej 100 mg na dobę. W badaniach klinicznych wykazano, że abrocycynib w dawce 200 mg na dobę skuteczniej redukował objawy choroby atopowej oraz łagodził świąd w porównaniu z dupilumabem po 16 tygodniach terapii. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi abrocycynibu są zakażenia, opryszczka, półpasiec i zapalenie płuc [67].

Baricycynib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kinaz JAK1 i JAK2. Baricycynib podawany jest doustnie w dawce początkowo 4 mg, a następnie 2 mg na dobę u pacjentów powyżej 2. roku życia z AZS o umiarkowanym i ciężkim przebiegu. W badaniach klinicznych BREEZE-AD 1 i BREEZE-AD 2 oceniano działanie baricycynibu w dawce 1 mg, 2 mg, 4 mg. Zaobserwowano zmniejszenie nasilenia AZS ocenianego za pomocą skali IGA w porównaniu z placebo. Ponadto wykazano redukcję świądu po 1 tygodniu leczenia dawką 4 mg oraz po 2 tygodniach leczenia dawką 2 mg. Co więcej, zaobserwowano poprawę jakości życia, snu oraz zmniejszenie odczucia bólu po leczeniu dawką 2 i 4 mg [68]. Co ważne, badanie kliniczne BREEZE-AD 3 wykazało długoterminową skuteczność leku u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim AZS [69]. Stosowanie baricycynibu może powodować zakażenia górnych dróg oddechowych, hipercholesterolemię, wystąpienie półpaśca, opryszczkę, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, trombocytozę, ból głowy, nudności, ból brzucha, wysypkę i trądzik.

8. Podsumowanie

AZS jest złożoną chorobą alergiczną o niezupełnie poznanym mechanizmie. W związku z tym trwają liczne badania dotyczące diagnostyki i leczenia AZS. Wydaje się, że coraz lepsze rezultaty dotyczące leczenia oraz bezpieczeństwa uzyskują leki biologiczne. Zaprezentowane wyniki badań dotyczące leków biologicznych zarówno w postaci preparatów miejscowych, doustnych, jak i podskórnych świadczą o dużym potencjale terapeutycznym tych leków w leczeniu AZS o ciężkim i umiarkowanym nasileniu. Leki te mogą stanowić skuteczną alternatywę dla standardowego leczenia systemowego. Ponadto nadal istnieje ogromna potrzeba poszukiwania nowych leków, a także prowadzenia badań porównujących dostępne metody terapeutyczne.

Wykaz skrótów:

AIT – immunoterapia swoista

AZS – atopowe zapalenie skóry

CyA – Cyklosporyna A

DLQI – *Dermatology Life Quality Index*

EASI – *Eczema Area and Severity Index*

FLG – filagryna

GKS – glikokortykosteroidy

GM-CSF – czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów

H-R – kryteria Hanifina i Rajki

IFN- γ – interferon gamma

IGA – *Investigator's Global Assessment*

IgE – immunoglobulina typu E

IK – inhibitory kalcyneuryny

IL – interleukina

JAK – kinaza Janus

PDE-4 – fosfodiesteraza-4

PUVA – *Psoralen Ultra-Violet A*

SCORAD – *SCORing Atopic Dermatitis*

TSLP – limfopoetyna podścieliska grasicy

UKWP – *UK Working Party*

VAS – *Visual Analog Scale*

Oświadczenie o konflikcie interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Finansowanie: Niniejsze badanie nie otrzymało żadnego zewnętrznego finansowania.

Wkład autorów: Klaudia Kołakowska: Konceptualizacja, projekt badania, gromadzenie danych, analiza formalna, pisanie – oryginalny projekt; Piotr Franciszek Kurzyna: gromadzenie danych, pisanie – oryginalny projekt; Maciej Czubek: gromadzenie danych, pisanie – oryginalny projekt; Igor Lis: gromadzenie danych, pisanie – oryginalny projekt; Gabriela Maria Piech: gromadzenie danych, pisanie – oryginalny projekt.

Bibliografia:

1. Ascott A, Mulick A, Yu AM, et al (2019) Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *J Allergy Clin Immunol* 143:1821–1829. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.030>.
2. Schultz Larsen F (1993) Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 28:719–23. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(93\)70099-f](https://doi.org/10.1016/0190-9622(93)70099-f).
3. Torres T, Ferreira EO, Gonçalo M, et al (2019) Update on Atopic Dermatitis. *Acta Med Port* 32:606–613. <https://doi.org/10.20344/amp.11963>.
4. Spergel JM (2010) From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 105:99–106; quiz 107–9, 117. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.10.002>.
5. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T (2014) The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol* 5:. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000202>.
6. Avena-Woods C (2017) Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care* 23:S115–S123.

7. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S (2020) Atopic dermatitis. *Lancet* 396:345–360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1).
8. Lewis-Jones S (2006) Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 60:984–92. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01047.x>.
9. Brown MM, Chamlin SL, Smidt AC (2013) Quality of life in pediatric dermatology. *Dermatol Clin* 31:211–21. <https://doi.org/10.1016/j.det.2012.12.010>.
10. Ständer S (2021) Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 384:1136–1143. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2023911>.
11. Silverberg NB, Silverberg JI (2015) Inside out or outside in: does atopic dermatitis disrupt barrier function or does disruption of barrier function trigger atopic dermatitis? *Cutis* 96:359–61.
12. Bieber T (2008) Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 358:1483–94. <https://doi.org/10.1056/NEJMra074081>.
13. Huang I-H, Chung W-H, Wu P-C, Chen C-B (2022) JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol* 13:1068260. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1068260>.
14. Liu T, Li S, Ying S, et al (2020) The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside. *Front Immunol* 11:594735. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.594735>.
15. Li H, Zhang Z, Zhang H, et al (2021) Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 61:324–338. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08880-3>.
16. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al (2006) Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 118:214–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.05.004>.
17. Li H, Zhang Z, Zhang H, et al (2021) Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 61:324–338. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08880-3>.
18. Tótté JEE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al (2016) Prevalence and odds of *Staphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 175:687–95. <https://doi.org/10.1111/bjd.14566>.
19. Lunjani N, Hlela C, O’Mahony L (2019) Microbiome and skin biology. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 19:328–333. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000542>.
20. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, et al (1994) Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 189:41–6. <https://doi.org/10.1159/000246781>.
21. Böhme M, Svensson A, Kull I, Wahlgren CF (2000) Hanifin’s and Rajka’s minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit? *J Am Acad Dermatol* 43:785–92. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.110070>.
22. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY (2020) Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8:91–101. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.06.044>.
23. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al (2014) Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 70:338–51. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>.
24. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, et al (2023) Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 388:1080–1091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206714>.

25. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al (2018) Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 32:657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>.
26. Schuler CF, Billi AC, Maverakis E, et al (2023) Novel insights into atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 151:1145–1154. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.023>.
27. Wollenberg A, Frank R, Kroth J, Ruzicka T (2009) Proactive therapy of atopic eczema--an evidence-based concept with a behavioral background. *J Dtsch Dermatol Ges* 7:117–21. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06772.x>.
28. Sidbury R, Alikhan A, Bercovitch L, et al (2023) Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 89:e1–e20. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.12.029>.
29. Nakai K, Kubota Y, Soma G-I, Kohchi C (2019) The Effect of Lipopolysaccharide-containing Moisturizing Cream on Skin Care in Patients With Mild Atopic Dermatitis. *In Vivo* 33:109–114. <https://doi.org/10.21873/invivo.11446>.
30. Wollenberg A, Werfel T, Ring J, et al (2023) Atopic Dermatitis in Children and Adults—Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* 120:224–234. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0011>.
31. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al (2022) European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 36:1904–1926. <https://doi.org/10.1111/jdv.18429>.
32. Devillers ACA, Oranje AP (2006) Efficacy and safety of “wet-wrap” dressings as an intervention treatment in children with severe and/or refractory atopic dermatitis: a critical review of the literature. *Br J Dermatol* 154:579–85. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07157.x>.
33. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al (2007) A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 156:203–21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07538.x>.
34. El-Batawy MMY, Bosseila MA-W, Mashaly HM, Hafez VSGA (2009) Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 54:76–87. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2009.02.002>.
35. Frankel HC, Qureshi AA (2012) Comparative effectiveness of topical calcineurin inhibitors in adult patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 13:113–23. <https://doi.org/10.2165/11597780-000000000-00000>.
36. Chovatiya R, Paller AS (2021) JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 148:927–940. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.009>.
37. Dogra S, Mahajan R, Indian Association of Dermatologists V and L (2015) Phototherapy for atopic dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 81:10–5. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.148557>.
38. Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, et al (2021) Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD013870. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013870.pub2>.
39. Ortiz-Salvador JM, Pérez-Ferriols A (2017) Phototherapy in Atopic Dermatitis. *Adv Exp Med Biol* 996:279–286. https://doi.org/10.1007/978-3-319-56017-5_23.
40. Silverberg NB (2017) Atopic dermatitis prevention and treatment. *Cutis* 100:173;177;192.
41. Chu AWL, Wong MM, Rayner DG, et al (2023) Systemic treatments for atopic dermatitis (eczema): Systematic review and network meta-analysis of randomized trials. *J Allergy Clin Immunol* 152:1470–1492. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.08.029>.

42. Nowicki R, Trzeciak M, Wilkowska A, et al (2015) Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section, Polish Society of Dermatology. *Postepy Dermatol Alergol* 32:239–49. <https://doi.org/10.5114/pdia.2015.53319>.
43. Gürel Dİ, Soyer Ö, Şahiner ÜM (2023) Systemic treatments in atopic dermatitis in children. *Turk J Pediatr* 65:887–905. <https://doi.org/10.24953/turkjpmed.2023.203>.
44. Liu HN, Wong CK (1997) In vitro immunosuppressive effects of methotrexate and azathioprine on Langerhans cells. *Arch Dermatol Res* 289:94–7. <https://doi.org/10.1007/s004030050161>.
45. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, et al (2020) Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 156:659–667. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.0796>.
46. Dvorakova V, O'Regan GM, Irvine AD (2017) Methotrexate for Severe Childhood Atopic Dermatitis: Clinical Experience in a Tertiary Center. *Pediatr Dermatol* 34:528–534. <https://doi.org/10.1111/pde.13209>.
47. El-Khalawany MA, Hassan H, Shaaban D, et al (2013) Methotrexate versus cyclosporine in the treatment of severe atopic dermatitis in children: a multicenter experience from Egypt. *Eur J Pediatr* 172:351–6. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1893-3>.
48. Lyakhovitsky A, Barzilai A, Heyman R, et al (2010) Low-dose methotrexate treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24:43–9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03351.x>.
49. Purvis D, Lee M, Agnew K, et al (2019) Long-term effect of methotrexate for childhood atopic dermatitis. *J Paediatr Child Health* 55:1487–1491. <https://doi.org/10.1111/jpc.14478>.
50. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al (2014) Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 71:327–49. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.03.030>.
51. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, et al (2018) Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol* 178:768–775. <https://doi.org/10.1111/bjd.15928>.
52. Phan K, Smith SD (2020) Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 31:810–814. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1642996>.
53. Murray ML, Cohen JB (2007) Mycophenolate mofetil therapy for moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 32:23–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2006.02290.x>.
54. Deleanu D, Nedelea I (2019) Biological therapies for atopic dermatitis: An update. *Exp Ther Med* 17:1061–1067. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6989>.
55. Darsow U (2012) Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12:665–9. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e3283588cf4>.
56. Avena-Woods C (2017) Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care* 23:S115–S123.
57. Schuler CF, Billi AC, Maverakis E, et al (2023) Novel insights into atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 151:1145–1154. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.023>.
58. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M (2021) Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 22:. <https://doi.org/10.3390/ijms22084130>.

59. Seegräber M, Srouf J, Walter A, et al (2018) Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 11:467–474. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1449642>.
60. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al (2017) Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389:2287–2303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31191-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31191-1).
61. Seegräber M, Srouf J, Walter A, et al (2018) Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 11:467–474. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1449642>.
62. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al (2021) Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol* 184:437–449. <https://doi.org/10.1111/bjd.19574>.
63. Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, et al (2023) Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol* 188:740–748. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad022>.
64. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, et al (2023) Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 388:1080–1091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206714>.
65. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, et al (2020) Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med* 383:141–150. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917006>.
66. Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A (2022) Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors. *Allergol Int* 71:40–46. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.10.004>.
67. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, et al (2022) Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet* 400:273–282. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01199-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01199-0).
68. Simpson EL, Lacour J-P, Spelman L, et al (2020) Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol* 183:242–255. <https://doi.org/10.1111/bjd.18898>.
69. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, et al (2021) Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol* 157:691–699. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.1273>.

STRESZCZENIE:

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, która dotyka zarówno dzieci, jak i dorosłych. Charakteryzuje się uporczywym świądem, zaczerwienieniem i stanem zapalnym skóry. Patomechanizmy odpowiedzialne za wystąpienie AZS są złożone i obejmują zaburzenia immunologiczne, predyspozycje genetyczne, zaburzenia mikrobiomu skóry oraz uszkodzenia bariery skóry. Diagnostyka AZS opiera się głównie na kryteriach Hanifina i Rajki, ale opracowane zostały również uproszczone i bardziej praktyczne wytyczne przez zespół specjalistów tworzących UK Working Party. W celu oceny nasilenia objawów AZS i skuteczności leczenia wykorzystuje się skalę, do których należą m.in. *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD), *Eczema Area and Severity Index* (EASI) oraz *Investigator's Global Assessment*

(IGA). W leczeniu AZS wykorzystuje się tradycyjne leczenie miejscowe, takie jak emolienty, glikokortykosteroidy i inhibitory kalcyneuryny, leczenie ogólnoustrojowe, fototerapię, jak również nowatorskie terapie biologiczne. Leczenie biologiczne oparte jest głównie na przeciwciałach monoklonalnych, inhibitorach PDE-4 oraz inhibitorach kinaz janusowych (JAK). Przeciwciała monoklonalne wykazują dużą skuteczność w kontrolowaniu ciężkich i umiarkowanych postaci AZS, działając na kluczowe cytokiny prozapalne. Coraz większe zainteresowanie budzą również inhibitory kinaz JAK, które mogą stanowić skuteczną alternatywę dla klasycznych leków immunosupresyjnych. Nowe metody leczenia odgrywają istotną rolę w poprawie jakości życia pacjentów z AZS oraz w ograniczaniu nawrotów choroby. Przeprowadzony przegląd systematyczny potwierdził, że leki biologiczne charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa i wysoką skutecznością, co czyni je potencjalną alternatywą dla standardowych terapii ogólnoustrojowych w leczeniu AZS o ciężkim i umiarkowanym nasileniu. Dostępne badania kliniczne wskazują na potrzebę poszukiwania nowych leków, a także prowadzenia badań porównujących dostępne metody terapeutyczne.

SŁOWA KLUCZOWE: atopowe zapalenie skóry, terapia, emolienty, glikokortykosteroidy, przeciwciała monoklonalne, dupilumab, inhibitory kinaz janusowych

ABSTRACT:

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, inflammatory skin disease that affects both children and adults. It is characterized by persistent itching, redness and inflammation of the skin. The mechanisms underlying AD are intricate and include immune system dysfunction, genetic factors, skin microbiome dysfunction and skin barrier damage. The diagnosis of AD is mainly based on the Hanifin and Rajka criteria but there are also simplified and more practical guidelines developed by a team of specialists – the UK Working Party. There is a wide range of diagnostic scales elucidating the severity of AD and the treatment effectiveness, including: SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), Eczema Area and Severity Index (EASI) and Investigator's Global Assessment (IGA). The treatment of AD involves standard local treatment, such as emollients, glucocorticosteroids and calcineurin inhibitors, but also systemic treatment, phototherapy, as well as innovative biological therapies. Biological treatments are mainly based on monoclonal antibodies, PDE-4 inhibitors and Janus kinase (JAK) inhibitors. Monoclonal antibodies are highly effective in controlling moderate and severe AD by acting on key pro-inflammatory cytokines. JAK kinase inhibitors are also gaining an interest because they constitute an effective alternative to classic immunosuppressive drugs. Novel treatment methods play a crucial role in enhancing the AD patients' quality of life and reducing disease relapses. This systematic review confirmed that biological drugs are characterized by a favorable safety profile and high effectiveness. Therefore, they can be a potential alternative to standard systemic therapies in the treatment of severe and moderate AD. The available clinical trials indicate the need for searching for novel drugs and conducting research comparing available therapeutic methods.

KEYWORDS: atopic dermatitis, therapy, emollients, glucocorticosteroids, monoclonal antibodies, dupilumab, Janus kinase inhibitors