



Vloga kožnega in črevesnega mikrobioma pri atopijskem dermatitisu

The role of skin and gut microbiome in atopic dermatitis

Olga Točkova

Izvleček

Atopijski dermatitis je kronična vnetna bolezen otrok in odraslih, ki nastaja zaradi več različnih vzrokov. Izrazi se z različnimi fenotipi, ki so odvisni od številnih genetskih in epigenetskih dejavnikov, vpletenih v njen nastanek. Pojav bolezni med drugim povezujejo tudi s spremembami in neravnovesjem v kožnem in črevesnem mikrobiomu. Optimalno zdravljenje atopijskega dermatitisa je zelo zahtevno in se mora prilagoditi vsakemu bolniku. Glede na novejša dognanja o vlogi mikrobioma pri nastanku in ob ponovitvah bolezni, so med drugimi zdravili pomembni tudi izdelki, ki vplivajo na uravnavanje spremenjenega kožnega in črevesnega mikrobioma.

Abstract

Atopic dermatitis is a polyetiologically determined chronic inflammatory disease of children and adults. It presents with various phenotypes, depending on the many genetic and epigenetic factors implicated in its onset. The onset of the disease has been linked to changes and imbalances in skin and gut microbiome, among other factors. The optimal treatment of atopic dermatitis must be individually tailored to each patient, which is very challenging. In light of recent findings on the role of microbiome in the onset and recurrence of the disease, products that affect the regulation of the altered skin and gut microbiome are also important in the therapy.

Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Olga Točkova, e: olga.tockova@kclj.si

Ključne besede: atopijski dermatitis; kožni mikrobiom; črevesni mikrobiom; zdravljenje

Key words: atopic dermatitis; skin microbiome; gut microbiome; treatment

Prispelo / Received: 29. 8. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 24. 2. 2024

Citirajte kot/Cite as: Točkova O. Vloga kožnega in črevesnega mikrobioma pri atopijskem dermatitisu. Zdrav Vestn. 2024;93(5–6):216–22.

DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3490>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Mikroorganizmi, ki naseljujejo površinske plasti kože, imenujemo mikrobioto kože, črevesni mikroorganizmi pa sodijo v črevesno mikrobioto. Mikrobiom je sestavljen iz genov vseh mikrobov na določenem gostitelju. Metagenom je širši izraz in predstavlja vse mikrobne gene v določenem okolju. Večina mikrobov, ki prebiva v oz. na našem telesu, medsebojno deluje z imunskim sistemom gostitelja in ga varuje pred patogeni. Zdrav organizem ima raznoliki mikrobiom. Pri spremembah atopijskega dermatitisa je raznolikost mikrobiote manjša. Pojav bolezni med drugim povezujejo s sprememba mi in neravnovesjem tudi v črevesnem mikrobiomu.

2 Atopijski dermatitis: epidemiologija, etiologija in klinična pojavnost

Atopijski dermatitis (AD) je vse pogostejša kronična, močno srbeča vnetna bolezen. Z atopijskim dermatitisom zbolijo do 20 % otrok in mladostnikov. Okoli 60 % otrok zbolijo v prvem letu starosti, do petega leta pa se bolezen razvije pri več kot 80 % otroških bolnikov z atopijskim dermatitisom (1,2). Pri približno 40 % bolnikov bolezen izzveni do konca pubertete, čeprav je lahko prisotna tudi pri odraslih (2). Pojavnost bolezni se v odrasli dobi giblje od 2 % do 10 %. Polovica teh bolnikov je zbolela že v otroški dobi (1). Pri manjšem deležu bolnikov se AD lahko začne šele v odrasli dobi. V tem primeru se bolezen večinoma pojavi pred 40. letom starosti in se pogosto težje odziva na zdravljenje (3). Idiopatski kronični ekcematoidni izbruh, podoben atopijskem dermatitisu, pa je v novejšem času opisana različica bolezni, ki se pojavi pri bolnikih, starejših od 50 let, a brez podatkov o morebitni atopiji v otroštvu (4).

AD se pogosteje pojavlja pri osebah, pri katerih so v družini prisotne tudi druge atopijske bolezni, kot so astma, alergijski nahod ali alergijsko vnetje oči. Pri več kot polovici otrok z AD je prisotno tveganje za razvoj drugih alergijskih bolezni v prihodnosti (5). Različne študije navajajo nasprotujoče si dokaze o pojavnosti druge soobolevnosti pri bolnikih z AD, kot so metabolični sindrom, debelost, srčno-žilne bolezni ali anemija. Potrebne so tudi nadaljnje raziskave za ugotavljanje možne povezanosti z različnimi vrstami neoplazem (6-11).

Atopijski dermatitis je kompleksna bolezen. Razpon kožnih pojavov je zelo širok, klinična slika pa pestra. V različnih starostnih obdobjih se pojavlja z različno klinično sliko in na različnih, za posamezno starost značilnih predelih kože (5).

Bolezen se pojavlja z različnimi fenotipi, ki so odvisni od številnih genetskih in epigenetskih dejavnikov, vpletenih v nastanek bolezni, ki sovplivajo v povezavi z osnovnimi molekularnimi mehanizmi oziroma endotipi bolnikov z AD. Endotipe razvrščamo na podlagi imunoloških profilov in bioloških označevalcev (12).

Glavni simptom bolezni je suha koža in ponavljajoči se izbruhi vnetja v koži, skupni imenovalec za vse klinične različice in hkrati osrednji med glavnimi znaki bolezni pa je srbež. Za AD so značilne simetrično razporejene, neostro omejene ekcematoidne spremembe z rdečino, mehurčki in rosenjem v akutni fazi vnetja ter z buncicami, lihenifikacijo, krastami in luščenjem v fazi kroničnega vnetja.

Poleg klasičnih in s starostnimi obdobji povezanih pojavov so tako pri otrocih kot pri odraslih opisane področne in morfološke različice bolezni. Lahko so edini pojav atopijskega dermatitisa ali pa se pojavijo v povezavi s pričakovanimi simptomi, povezanimi s starostnimi obdobji bolnikov. Področne različice vključujejo kronični ekcem rok, ekcem vek in ustnic; v kliničnih različicah pa ga lahko opazimo kot numularno, prurigo ali folikularno obliko.

Med številnimi fenotipskimi različicami najdemo tudi redkejšo intertriginozno, fleksuralno, dishidroziiformno, hiperkeratotično, na glavi in vratu prisotne spremembe, z ihtiozo povezane in z UV-žarki sprožene bolezni in oblike bolezni.

Koža bolnikov z AD je dovzetna za bakterijske, glivične in virusne okužbe, ki tudi spremenijo osnovno klinično sliko bolezni in imajo dodaten pomen v pestrosti kliničnih slik AD (13).

V mehanizem nastanka bolezni je torej vključenih več dejavnikov. Poleg motenega delovanja pregradne vloge kože in imunološke disfunkcije je za nastanek bolezni pomembna vloga filagrina, ki med drugimi vzdržuje pregradno homeostazo. Pomemben je tudi vpliv drugih genetskih dejavnikov, ki vplivajo na uravnavanje imunskega odziva in nosijo zapis za strukturne proteine v epidermisu (14). Vpliv specifičnih in nespecifičnih poslabševalnih dejavnikov iz okolja, ki izzovejo imunske odzive ali prispevajo k pojavu nealergijskih vnetnih reakcij ob poslabšanju AD, je nedvoumen. Pri hudih in kroničnih oblikah bolezni so pri bolnikih ugotovili tudi imunski odziv na različne lastne antigene v koži, ki dodatno prispevajo k vzdrževanju kroničnih vnetnih procesov (2,15).

3 Vpliv kožnega mikrobioma na atopijski dermatitis

Pojav bolezni med drugim povezujejo s spremembami in neravnovesjem v kožnem mikrobiomu. Zdrav organizem ima raznolik mikrobiom.

Večina mikroorganizmov na koži je neškodljiva in celo ugodna za gostitelja. Komensali, ki v mutualistični simbiozi modelirajo gostiteljev naivni imunski odgovor, proizvajajo različne protimikrobne peptide in vplivajo na povečano proizvodnjo le-teh s strani keratinocitov. Na ta način zavirajo sproščanje vnetnih citokinov. S proščanjem fenol-topnega modulina (PSM) γ in PSM δ zaradi *Staphylococcus epidermidis* se selektivno inhibirajo kožni patogeni, kot so *Staphylococcus aureus* in skupina streptokoka A. Prav tako stafilokokna lipoteihoična kislina z delovanjem preko receptorja Toll-like preprečuje nekontrolirano vnetje kože in modulira večjo tvorbo IL-1 iz keratinocitov. Ta je pomemben za diferenciranje T-celic v smeri odgovora Th-1 in Th17, kar igra pomembno vlogo pri zaščitnem odgovoru kože na patogene mikrobe (16).

Obstaja močna povezava med ponovitvami AD in zmanjšano raznolikostjo mikrobioma kože. V spremembah AD so mikrobioti manj raznoliki kot v primerljivem predelu zdrave kože (17).

Neravnovesje v kožnem mikrobiomu je predvsem povezano z čezmernim razraščanjem *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), ki je prisoten pri več kot 70 % bolnikov z AD, medtem pa je zmanjšana zastopanost vrst iz rodov streptokoka, propionibakterij in korinebakterij (18).

Poslabšanja bolezni, ki so povezana s kolonizacijo in/ali okužbo kože s *S. aureus*, sproži tudi sekrecija stafilokoknih toksinov s superantigenimi lastnostmi. Ti aktivirajo celice T in druge imunske celice. Bolnik z AD lahko tvori specifična protitelesa IgE proti stafilokoknemu toksinu na svoji koži (17,18). Poleg tega poveča tvorba stafilokoknega superantigena izražanje alternativnih glukokortikoidnih receptorjev, ki ne vežejo lokalnih kortikosteroidov. To lahko vodi do odpornosti na lokalne protivnetne pripravke. Zaradi prisotnosti stafilokokov spremenjeni biofilm lahko igra pomembno vlogo pri okluziji znojnic, kar ponovno prispeva k pojavu vnetja kože in srbeža (19).

Različni citokini Th2 atopijske kože, predvsem IL4, IL5, IL13, so preko imunske disregulacije odgovorni tudi za zmanjšano tvorbo zaščitnih protimikrobnih peptidov v koži (20). Manj protimikrobnih peptidov tvorijo keratinociti in komensali. Raziskave kažejo, da neravnovesje na ravni protimikrobnih peptidov močno prispeva tudi

k mikrobnem neravnovesju (15,20). Poleg tega je pri bolnikih z AD že primarno moteno delovanje prirojene imunskega sistema, ki je v koži pomembna prva linija obrambe pred različnimi mikroorganizmi. S tem je omogočena pretirana razrast patogenih bakterij, ki imajo tudi sposobnost izločanja različnih proteaz. To še dodatno okvari kožno pregrado in povzročajo vnetje.

4 Vpliv črevesnega mikrobioma na atopijski dermatitis

Nedavni napredek v tehnologiji sekvencioniranja je pokazal, da razvoj AD ni povezan le z mikrobiomom kože, temveč tudi s črevesno mikrobioto. Številne študije so pokazale, da je razvoj različnih imunsko posredovanih in atopijskih bolezni tesno povezan s spremembami v raznolikosti in sestavi črevesnih mikrobov (21,22). Spremembe v črevesni mikrobioti lahko značilno vplivajo ne le na pojav, ampak tudi na potek in težjo obliko bolezni, kot je atopijski dermatitis (23).

Zato ne preseneča, da so pred kratkim predlagali novo definicijo AD. Danes jo razumemo kot kronično vnetno bolezen, za katero so značilne motnje kožne pregrade, vnetje in disbioza mikrobioma (24,25).

Črevesna mikrobiota je v primerjavi z zdravimi posamezniki pri bolnikih z AD manj raznolika. Ugotovili so značilno zmanjšano prisotnost koristnih mikrobov, kot so *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*; hkrati pa so bili deleži *Escherichia coli* (*E.coli*), klostridij (vključno s *Clostridium difficile*) in *S. aureus* v črevesju pri bolnikih z AD višji kot pri zdravih kontrolnih osebah (26).

Sestava gastrointestinalne mikrobiote se spreminja in se razlikuje glede na starost. Pojav atopijskega dermatitisa pri majhnih otrocih je torej lahko povezan s težavami, ki so prisotne že v začetni fazi oblikovanja mikrobioma. Zanimivo je, da so spremembe sevov črevesnih mikrobov dokazali že pred kakršnimi koli kliničnimi pojavi AD v zgodnjem obdobju življenja. To kaže, da je mikrobnost neravnovesje v črevesju lahko eden od vzrokov za nastanek AD (26).

Lee in sodelavci so potrdili, da je kolonizacija črevesnih bakterij v otroštvu tesno povezana z razvojem imunskega sistema, črevesna disbioza pa s pojavom atopijskih bolezni (27). Zdi se, da so dojenčki z manj raznoliko črevesno mikrobioto bolj dovzetni za pojav AD.

Raziskave so potrdile blagodejne učinke bakterij *Bifidobacterium* in *Bacteroides* v črevesju dojenčkov in nižje koncentracije le-teh pri odraslih. Te bakterije imajo zaščitno funkcijo in preprečujejo kolonizacijo črevesja s patogeni. Nekatere študije so pokazale, da imajo dojenčki z AD v črevesnem mikrobiomu mikrobnost

neravnovesje: razen zmanjšanih količin bakterij *Bifidobacterium* in *Bacteroides* med drugim tudi visoko raven seva *Enterobacteriaceae* (28-30).

V študiji Watanabe in sodelavcev je bilo dokazano, da se je poleg ugotovljenega nižjega števila bakterije *Bifidobacterium* pri bolnikih z AD njihov delež spreminjal glede na resnost bolezenskega stanja (manj bakterij so našli pri osebah s težje potekajočim AD). Nasprotno pa so stafilokoke opazili pogosteje pri bolnikih z AD kot pri zdravih osebah (31).

Medsebojno delovanje črevesne mikrobiote z imunskimi celicami in njihov vpliv na oblikovanje imunskega sistema lahko privedejo do različnih sistemskih odzivov. Kolonizacija črevesnih mikrobov spodbuja razvoj in lahko vpliva na sposobnost T-celic za prepoznavanje črevesnih patogenov (32).

Lactobacillus plantarum znatno izboljša simptome AD z inhibiranjem transkripcijskih dejavnikov celic Th2 in Th17 ter z vplivom na večjo sintezo filagrina, s čimer omogoča obnovitev okrnjene kožne pregrade (33). Prav tako abnormalno delovanje črevesne pregrade pri bolnikih z imunsko pomanjkljivostjo prispeva k aktiviranju T-celičnega odgovora in k poslabšanju vnetja na koži (34).

Signalne poti receptorja Toll-like igrajo pomembno vlogo pri prirojenih imunskih odzivih in nastanku AD. Ker jih abnormno aktivirajo invazivni patogeni, prisotni v kožni in črevesni disbiozi pri AD, lahko pride do neravnovesja med imunskimi odzivi tipa Th1 in Th2, zaradi česar se lahko pojavi bolezen (35).

Ugotovitve kažejo na izredno pomembnost medsebojnega delovanja med črevesnim in kožnim mikrobiomom. V nedavni kohortni študiji je bilo ugotovljeno, da je črevesna kolonizacija s sevi *S. aureus*, ki je »glavni igralec« kožnega mikrobnega neravnovesja pri bolnikih z AD, negativno povezana s kasnejšim razvojem AD v otroštvu (36).

5 Zdravljenje atopijskega dermatitisa

Glede na vsa opisana dognanja so pri sodobnem zdravljenju AD predvsem pomembna zdravila in izdelki, ki med drugim vplivajo na uravnavanje spremenjenega mikrobioma.

Blažje oblike AD zdravimo stopenjsko in s kombinacijo lokalnih protivnetnih zdravil, antiseptikov in z redno t.i. indiferentno terapijo. Uporaba ustrezne emolientne terapije je osnova zdravljenja bolnikov z AD, saj so študije potrdile, da ta poleg vpliva na izboljšanje pregradne vloge kože in zmanjšanja dovzetnosti atopijske kože za okužbe, značilno vpliva na uravnavanje

dizbioze oz. mikrobnega neravnovesja v mikrobiomu kože (19). Pri uravnavanju le-tega bistveno prispevajo v evropska priporočila za zdravljenje AD uvrščeni emolienti plus, ki med drugimi lahko vsebujejo lizate nepatogenih bakterij. Z zdravljenjem z lokalnimi protimikrobnimi ali protivnetnimi zdravili se bakterijska raznolikost kože poveča, ob tem pa se znižuje prisotnost *S. aureus*, s čimer se mikrobiom uravnoteži (19).

Težje oblike bolezni, pri katerih s pravilnim lokalnim zdravljenjem nismo umirili vnetja, zdravimo s sistemskimi imunosupresivi in tarčnimi zdravili (37). Glede na Th2 okolje atopijske kože se je zadnja leta pri nas in v svetu uveljavilo zdravljenje s prvim biološkim zdravilom dupilumab, ki kot rekombinantno človeško monoklonsko protitelo zavira signalizacijo IL-4/IL-13. S sodobnim zdravljenjem, ki z zaviranjem signalizacije, ki spodbuja vnetje, uravnava imunsko disfunkcijo in neravnovesje, pomembno vplivamo tako na povečanje mikrobne raznolikosti v spremenjeni koži kot tudi na še ne prizadeti koži bolnikov z AD. Novejša tarčna zdravila, ki zavirajo pomembne celične signalne poti JAK/STAT, vplivajo na uravnavanje motenega delovanja pregradne vloge kože ter s tem, med drugim, omogočajo uravnavanje mikrobnega neravnovesja kože (37).

Številne študije ugotavljajo, da se lahko izboljšajo klinični simptomi AD z modulacijo imunskega odziva ob uravnavanju mikrobiote s probiotiki in/ali prebiotiki. Peroralni vnos zagotavlja interakcijo s črevesno mikrobioto, medtem ko lokalna uporaba uravnava kožno mikrobioto (38,39).

Probiotiki uravnavajo imunski sistem s spodbujanjem diferenciacije regulacijskih celic T in tvorbo protivnetnih citokinov TGF- β in IL-10. Poleg tega nekateri pospešujejo obnovo kožne pregrade, zavirajo vnetje in krepijo tudi funkcijo črevesne pregrade (40). Zmanjšujejo tvorbo vnetnih citokinov, kot so IL-13, timusni stromalni limfopoetin, IL-5, IL-4, TNF- α , kar lahko izboljša klinično sliko AD (41).

Bakterije *Bifidobacterium* delujejo proti srbenju (42). Znano je tudi, da te spodbujajo nastajanje IgA in ohranjajo celovitost črevesne pregrade. Pomembno zavirajo rast povzročiteljev *S. aureus*, *E. coli* in drugih škodljivih bakterij v črevesju, ki so lahko povezane z razvojem AD (43). Prav tako vplivata *Lactobacillus GG* in *Saccharomyces boulardii* na sproščanje citokinov, kar poveča tvorbo IgA v črevesju (44).

Uravnavanje ravnovesja med imunskim odzivom tipa Th1 in Th2 je eden od načinov za izboljšanje kliničnih simptomov pri alergijskih boleznih. *L. paracasei* KBL382 vpliva na uravnavanje imunskega neravnovesja s povečanjem izražanja IL-10, TGF- β ter z vplivom na

boljšo diferenciacijo imunskih celic (41,45).

Raziskave so ugotovljale, da kratkoverižne maščobne kisline prispevajo k ravnovesju črevesne mikrobiote. Povečana tvorba le-teh v črevesju z uživanjem probiotikov pa lahko učinkovito izboljša AD (46). D-triptofan, metabolit *Bifidobacteriuma*, *Lactobacillus* in *Lactococcus* znatno vpliva na povečano tvorbo IL-10 in zmanjšanje IL-12, IL-5 in IFN- γ , s čimer zavira imunski odziv Th2 pri bolnikih z AD (46).

Wang in sodelovci so ocenjevali učinke bakterij *Lactobacillus paracasei* in *Lactobacillus fermentum* ter njune mešanice na stopnjo bolezni in kakovost življenja otrok z AD. Spremljali so tudi imunske biološke označevalce (IgE, IFN- γ , IL-4, TGF- β in TNF- α). Ugotovili so, da je dodatek probiotične mešanice klinično izboljšal bolezen, kar je trajalo še 4 mesece po prekinitvi jemanja probiotikov (47).

Kim in sodelovci so tudi ugotovljali izboljšanje simptomov AD z uporabo bakterije *Lactobacillus paracasei* (45). Gueniche in sodelavci pa so dokazovali njen dodaten vpliv na zmanjšanje občutljivosti kože in na izgubo vode skozi epidermis (32).

Čeprav je večina raziskav ugotovljala, da bi uživanje probiotikov in/ali prebiotikov lahko postalo pomemben del stopenjskega zdravljenja AD, so nekatere študije glede na znano zapleteno medsebojno delovanje med probiotiki in črevesno mikrobioto navajale protislovne rezultate.

Medtem ko je uporaba mešanice laktobacilov pri zdravljenju bolezni v večini študij pokazala dokajšnjo učinkovitost, pa v nekaterih študijah tovrstne učinkovitosti ni bilo možno potrditi (48,49). Prav tako so v nedavnem pregledu 39 randomiziranih kontroliranih študij, ki so vključevala 2.599 randomiziranih udeležencev, avtorji ugotovili, da trenutno razpoložljivi sevi

probiotikov verjetno malo ali skoraj nič ne vplivajo na izboljšanje stanja bolnikov z AD (50).

Vendarle pa so leta 2020 Tan-Lim in sodelovci po pregledu literature ugotovili, da nekateri probiotični pripravki bakterij *Bifidobacterium* in *Lactobacillus* vendarle kažejo koristi pri izboljšanju kliničnih simptomov pri otrocih z AD (51).

6 Zaključek

Atopijski dermatitis je multifaktorska bolezen. V mehanizmu nastanka bolezni je vključenih več dejavnikov. Pojav bolezni med drugim povezujejo s spremembami in neravnovesjem v kožnem in črevesnem mikrobiomu. Pri zdravljenju AD so med drugimi pomembni izdelki, ki z uravnavanjem spremenjenega mikrobioma in s tem z uravnavanjem imunskega odgovora lahko prispevajo k zmanjšanju vnetja in prispevajo k zdravljenju.

Probiotiki in/ali prebiotiki imajo velik potencial za uravnavanje imunske funkcije pri AD in so lahko pomembni za uspešnejše zdravljenje in boljšo kakovost življenja bolnikov z AD. Ker je medsebojno delovanje med probiotiki in črevesno mikrobioto zelo zapleteno, dokončna vloga probiotikov pri zdravljenju AD zato še ni povsem potrjena. Rezultati trenutno razpoložljivih študij so zelo različni in celo protislovni. Zato po mnenju strokovnjakov zaenkrat ni dovolj dokazov za vključitev peroralnih probiotikov v evropska priporočila za zdravljenje AD (5,19,37). Za dokončno oceno njihove vloge pri zdravljenju AD so potrebne nadaljnje klinične raziskave, predvsem z novimi probiotiki.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorica nima navzkrižja interesov.

Literatura

- Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836-45. DOI: [10.1111/all.12619](https://doi.org/10.1111/all.12619) PMID: 25832131
- Gerner T, Haugaard JH, Vestergaard C, Deleuran M, Jemec GB, Mortz CG, et al. Disease severity and trigger factors in Danish children with atopic dermatitis: a nationwide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):948-57. DOI: [10.1111/jdv.17007](https://doi.org/10.1111/jdv.17007) PMID: 33078461
- Silverberg JI. Adult-Onset Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):28-33. DOI: [10.1016/j.jaip.2018.09.029](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.09.029) PMID: 30598180
- Shahriari N, Strober B, Shahriari M. The role of dupilumab in the management of idiopathic chronic eczematous eruption of aging. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1533-5. DOI: [10.1016/j.jaad.2020.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.023) PMID: 32679275
- Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen JP, de Bruin-Weller M, et al.; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717-44. DOI: [10.1111/jdv.16892](https://doi.org/10.1111/jdv.16892) PMID: 33205485
- Ricci G, Patrizi A, Baldi E, Menna G, Tabanelli M, Masi M. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):765-71. DOI: [10.1016/j.jaad.2006.04.064](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.04.064) PMID: 17052480
- Silverberg JI, Becker L, Kwasny M, Menter A, Cordero KM, Paller AS. Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(2):144-52. DOI: [10.1001/jamadermatol.2014.3059](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.3059) PMID: 25536049

8. Thyssen JP, Halling-Overgaard AS, Andersen YM, Gislason G, Skov L, Egeberg A. The association with cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1272-9. DOI: [10.1111/bjd.16215](https://doi.org/10.1111/bjd.16215) PMID: 29210061
9. Drury KE, Schaeffer M, Silverberg JI. Association Between Atopic Disease and Anemia in US Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):29-34. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2015.3065](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3065) PMID: 26619045
10. Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E, Arellano FM. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010;163(5):1036-43. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2010.09887.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09887.x) PMID: 20545690
11. Wang L, Bierbrier R, Drucker AM, Chan AW. Noncutaneous and Cutaneous Cancer Risk in Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(2):158-71. DOI: [10.1001/jamadermatol.2019.3786](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3786) PMID: 31825457
12. Bakker D, de Bruin-Weller M, Drylewicz J, van Wijk F, Thijs J. Biomarkers in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(5):1163-8. DOI: [10.1016/j.jaci.2023.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.01.019) PMID: 36792449
13. Julián-González RE, Orozco-Covarrubias L, Durán-McKinster C, Palacios-Lopez C, Ruiz-Maldonado R, Sáez-de-Ocariz M. Less common clinical manifestations of atopic dermatitis: prevalence by age. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(5):580-3. DOI: [10.1111/j.1525-1470.2012.01739.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01739.x) PMID: 22469300
14. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):214-9. DOI: [10.1016/j.jaci.2006.05.004](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.05.004) PMID: 16815158
15. Baviera G, Leoni MC, Capra L, Cipriani F, Longo G, Maiello N, et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *BioMed Res Int*. 2014;2014. DOI: [10.1155/2014/436921](https://doi.org/10.1155/2014/436921) PMID: 25126558
16. Nakamizo S, Egawa G, Honda T, Nakajima S, Belkaid Y, Kabashima K. Commensal bacteria and cutaneous immunity. *Semin Immunopathol*. 2015;37(1):73-80. DOI: [10.1007/s00281-014-0452-6](https://doi.org/10.1007/s00281-014-0452-6) PMID: 25326105
17. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al.; NISC Comparative Sequence Program. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res*. 2012;22(5):850-9. DOI: [10.1101/gr.131029.111](https://doi.org/10.1101/gr.131029.111) PMID: 22310478
18. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and Atopic Dermatitis: A Complex and Evolving Relationship. *Trends Microbiol*. 2018;26(6):484-97. DOI: [10.1016/j.tim.2017.11.008](https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.11.008) PMID: 29233606
19. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904-26. DOI: [10.1111/jdv.18429](https://doi.org/10.1111/jdv.18429) PMID: 36056736
20. Rochman Y, Kashyap M, Robinson GW, Sakamoto K, Gomez-Rodriguez J, Wagner KU, et al. Thymic stromal lymphopoietin-mediated STAT5 phosphorylation via kinases JAK1 and JAK2 reveals a key difference from IL-7-induced signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(45):19455-60. DOI: [10.1073/pnas.1008271107](https://doi.org/10.1073/pnas.1008271107) PMID: 20974963
21. Lopez-Santamarina A, Gonzalez EG, Lamas A, Mondragon AD, Regal P, Miranda JM. Probiotics as a Possible Strategy for the Prevention and Treatment of Allergies. A Narrative Review. *Foods*. 2021;10(4):701. DOI: [10.3390/foods10040701](https://doi.org/10.3390/foods10040701) PMID: 33806092
22. Barcik W, Boutin RC, Sokolowska M, Finlay BB. The Role of Lung and Gut Microbiota in the Pathology of Asthma. *Immunity*. 2020;52(2):241-55. DOI: [10.1016/j.immuni.2020.01.007](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.01.007) PMID: 32075727
23. Park YM, Lee SY, Kang MJ, Kim BS, Lee MJ, Jung SS, et al. Imbalance of Gut *Streptococcus*, *Clostridium*, and *Akkermansia* Determines the Natural Course of Atopic Dermatitis in Infant. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2020;12(2):322-37. DOI: [10.4168/aaair.2020.12.2.322](https://doi.org/10.4168/aaair.2020.12.2.322) PMID: 32009325
24. Zhu TH, Zhu TR, Tran KA, Sivamani RK, Shi VY. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. *Br J Dermatol*. 2018;179(3):570-81. DOI: [10.1111/bjd.16734](https://doi.org/10.1111/bjd.16734) PMID: 29761483
25. Johnson CC, Ownby DR. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Transl Res*. 2017;179:60-70. DOI: [10.1016/j.trsl.2016.06.010](https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.06.010) PMID: 27469270
26. Zachariassen LF, Krych L, Engkilde K, Nielsen DS, Kot W, Hansen CH, et al. Sensitivity to oxazolone induced dermatitis is transferable with gut microbiota in mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):44385. DOI: [10.1038/srep44385](https://doi.org/10.1038/srep44385) PMID: 28290517
27. Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(4):354-62. DOI: [10.4168/aaair.2018.10.4.354](https://doi.org/10.4168/aaair.2018.10.4.354) PMID: 29949831
28. Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690-703. DOI: [10.1016/j.chom.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.004) PMID: 25974306
29. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, Levan S, Fadrosch D, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22(10):1187-91. DOI: [10.1038/nm.4176](https://doi.org/10.1038/nm.4176) PMID: 27618652
30. Lee E, Lee SY, Kang MJ, Kim K, Won S, Kim BJ, et al. Clostridia in the gut and onset of atopic dermatitis via eosinophilic inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(1):91-92.e1. DOI: [10.1016/j.anai.2016.04.019](https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.04.019) PMID: 27179583
31. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamoto H, Ikenaga T, Tajiri Y, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3):587-91. DOI: [10.1067/mai.2003.105](https://doi.org/10.1067/mai.2003.105) PMID: 12642841
32. Zegarra-Ruiz DF, Kim DV, Norwood K, Kim M, Wu WH, Saldana-Morales FB, et al. Thymic development of gut-microbiota-specific T cells. *Nature*. 2021;594(7863):413-7. DOI: [10.1038/s41586-021-03531-1](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03531-1) PMID: 33981034
33. Kim IS, Lee SH, Kwon YM, Adhikari B, Kim JA, Yu DY, et al. Oral Administration of β -Glucan and *Lactobacillus plantarum* Alleviates Atopic Dermatitis-Like Symptoms. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(11):1693-706. DOI: [10.4014/jmb.1907.07011](https://doi.org/10.4014/jmb.1907.07011) PMID: 31546298
34. Rigoni R, Fontana E, Dobbs K, Marrella V, Taverniti V, Maina V, et al. Cutaneous barrier leakage and gut inflammation drive skin disease in Omenn syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(5):1165-1179.e11. DOI: [10.1016/j.jaci.2020.04.005](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.005) PMID: 32311393
35. Ermertcan AT, Öztürk F, Gündüz K. Toll-like receptors and skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(9):997-1006. DOI: [10.1111/j.1468-3083.2011.04049.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04049.x) PMID: 21492250
36. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Front Microbiol*. 2018;9:1459. DOI: [10.3389/fmicb.2018.01459](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01459) PMID: 30042740
37. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409-31. DOI: [10.1111/jdv.18345](https://doi.org/10.1111/jdv.18345) PMID: 35980214
38. Jeong DY, Ryu MS, Yang HJ, Jeong SY, Zhang T, Yang HJ, et al. *Pediococcus acidilactici* intake decreases the clinical severity of atopic dermatitis along with increasing mucin production and improving the gut microbiome in Nc/Nga mice. *Biomed Pharmacother*. 2020;129. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110488](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110488) PMID: 32768968
39. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14. DOI: [10.1038/nrgastro.2014.66](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66) PMID: 24912386

40. Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, Salminen S, Isolauri E. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(3):370-7. DOI: [10.1111/j.1365-2222.2010.03657.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03657.x) PMID: 21121981
41. Kandikattu HK, Upparahalli Venkateshaiah S, Mishra A. Synergy of Interleukin (IL)-5 and IL-18 in eosinophil mediated pathogenesis of allergic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;47:83-98. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2019.05.003](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.05.003) PMID: 31126874
42. Matsumoto M, Ebata T, Hirooka J, Hosoya R, Inoue N, Itami S, et al. Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(2):209-216.e7. DOI: [10.1016/j.anai.2014.05.002](https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.05.002) PMID: 24893766
43. Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey AD. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: homeostasis and immunopathology. *Nutrients*. 2013;5(6):1869-912. DOI: [10.3390/nu5061869](https://doi.org/10.3390/nu5061869) PMID: 23760057
44. Martinez FA, Balciunas EM, Converti A, Cotter PD, de Souza Oliveira RP. Bacteriocin production by *Bifidobacterium* spp. A review. *Biotechnol Adv*. 2013;31(4):482-8. DOI: [10.1016/j.biotechadv.2013.01.010](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.01.010) PMID: 23384878
45. Kim WK, Jang YJ, Han DH, Jeon K, Lee C, Han HS, et al. *Lactobacillus paracasei* KBL382 administration attenuates atopic dermatitis by modulating immune response and gut microbiota. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1-14. DOI: [10.1080/19490976.2020.1819156](https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1819156) PMID: 33016202
46. Kepert I, Fonseca J, Müller C, Milger K, Hochwind K, Kostric M, et al. D-tryptophan from probiotic bacteria influences the gut microbiome and allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(5):1525-35. DOI: [10.1016/j.jaci.2016.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.003) PMID: 27670239
47. Wang IJ, Wang JY. Children with atopic dermatitis show clinical improvement after *Lactobacillus* exposure. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(4):779-87. DOI: [10.1111/cea.12489](https://doi.org/10.1111/cea.12489) PMID: 25600169
48. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(11):1604-10. DOI: [10.1046/j.1365-2222.2000.00943.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00943.x) PMID: 11069570
49. Fölster-Holst R, Müller F, Schnopp N, Abeck D, Kreiselmair I, Lenz T, et al. Prospective, randomized controlled trial on *Lactobacillus rhamnosus* in infants with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2006;155(6):1256-61. DOI: [10.1111/j.1365-2133.2006.07558.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07558.x) PMID: 17107398
50. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang ML, Roberts A, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11(11). PMID: 30480774
51. Tan-Lim CS, Esteban-Ipac NA, Mantaring JB, Chan Shih Yen E, Recto MS, Sison OT, et al. Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(1):124-36. DOI: [10.1111/pai.13305](https://doi.org/10.1111/pai.13305) PMID: 32524647