

**lek. Katarzyna Kunkiel**

**Analiza składów preparatów do miejscowego leczenia  
atopowego zapalenia skóry u dzieci pod kątem składników  
aktywnych oraz substancji uczulających**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Wojciech Feleszko

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2022r.

**Słowa kluczowe:** atopowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, emolient, glikokortykosteroidy, hapten, alergen, mikrobiom

**Key words:** atopic dermatitis, contact dermatitis, emollient, glucocorticosteroids, haptent, allergen, microbiome

*Serdeczne podziękowania składam  
Panu dr hab. n. med. Wojciechowi Feleszce  
za pomoc i opiekę merytoryczną  
podczas pisania niniejszej dysertacji.*

*Pracę dedykuję moim Najbliższym.*

## Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską

**Osinka K**, Karczmarz A, Krauze A, Feleszko W. Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition. **Contact Dermatitis** 2016 Oct;75(4):241-3 doi: 10.1111/cod.12604.

Dumycz K, **Osinka K**, Feleszko W. Contact allergens in topical corticosteroid vehicles in Poland: analysis of products composition. **Contact Dermatitis** 2017 2017 Apr;76(4):254-255 doi: 10.1111/cod.12693.

**Kunkiel K**, Sojewska M, Feleszko W. Contact haptens in emollients marketed in two European countries (Poland and Spain). **Allergol Immunopathol (Madr)** 2020;48(6):814-818 doi: 10.1016/j.aller.2020.04.002.

**Kunkiel K**, Natkańska A, Nędzy M, Zawadzka-Krajewska A, Feleszko W. Patients' preferences of leave-on emollients: a survey on patients with atopic dermatitis. **Dermatolog Treat.** 2020 Jun 9;1-3 doi: 10.1080/09546634.2020.1772452.

Ambrożej D, **Kunkiel K**, Dumycz K, Feleszko W. The use of probiotics and bacteria-derived preparations in topical treatment of atopic dermatitis-A systematic review. **J Allergy Clin Immunol Pract** 2021 Jan;9(1):570-575.e2 doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.051.

**Kunkiel K**, Nędzy-Matek M, Natkańska A, Feleszko W. Haptens in bath and cleansing preparations used for atopic dermatitis: analysis of product composition. **Adv Dermatol Allergol**, doi: 10.5114/ada.2022.119943, praca zaakceptowana w trakcie publikacji.

## Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów.....	7
Streszczenie.....	9
Summary.....	12
1. Wstęp.....	15
1.1. Atopowe zapalenie skóry - definicja, epidemiologia.....	15
1.2. Atopowe zapalenie skóry - patofizjologia.....	15
1.3. Kontaktowe zapalenie skóry u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.....	18
1.3.1. Hapten czy alergen?.....	19
1.4. Leczenie atopowego zapalenia skóry.....	19
1.4.1. Podstawowe postępowanie w atopowym zapalenia skóry.....	20
1.4.1.1. Oczyszczenie i mycie.....	20
1.4.1.2. Terapia emolientami oraz emolientami plus.....	21
1.4.2. Leczenie miejscowe przeciwzapalne.....	23
1.4.2.1. Miejscowe glikokortykosteroidy.....	23
1.4.2.2. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny.....	23
1.4.2.3. Terapia proaktywna.....	23
1.5. Możliwe zagrożenia wynikające ze stosowania emolientów oraz produktów do kąpieli dla atopowego zapalenia skóry.....	24
1.6. Możliwe działania niepożądane związane z lekami przeciwzapalnym stosowanymi miejscowo.....	25
1.7. Hapteny o największym znaczeniu klinicznym w alergii kontaktowej zawarte w preparatach stosowych miejscowo.....	26
2. Założenia i cele pracy.....	28

3.	Publikacje.....	29
3.1.	Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition.....	30
3.2.	Contact allergens in topical corticosteroid vehicles in Poland: analysis of products composition.....	33
3.3.	Contact haptens in emollients marketed in two European countries (Poland and Spain).....	35
3.4.	Patients' preferences of leave-on emollients: a survey on patients with atopic dermatitis.....	40
3.5.	The use of probiotics and bacteria-derived preparations in topical treatment of atopic dermatitis - A systematic review.....	43
3.6.	Haptens in bath and cleansing preparations used for atopic dermatitis: analysis of product composition .....	51
4.	Podsumowanie i wnioski.....	56
	Piśmiennictwo.....	62
	Oświadczenie współautorów publikacji.....	68
	Appendix - Lista emolientów dla dzieci z atopowym zapaleniem skóry wolnych od haptentów dostępnych na polskim rynku .....	85

## Wykaz stosowanych skrótów

<b>AZS</b>	atopowe zapalenie skóry
<b>BSA</b>	<i>Body Surface Area</i> , powierzchnia ciała
<b>CI</b>	<i>Confidence Interval</i> , przedział ufności
<b>CoNS</b>	<i>Coagulase-negative staphylococci</i> , gronkowce koagulazoujemne
<b>CosIng baza</b>	<i>Cosmetic Ingredient database</i> , baza danych składników kosmetycznych
<b>EASI</b>	<i>Eczema Area and Severity Index</i> , wskaźnik powierzchni i nasilenia wyprysku
<b>EBS</b>	<i>European Baseline Series</i> , Europejska Seria Podstawowa
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	interferon alfa
<b>IGA</b>	<i>Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis</i> , skala globalnej oceny badacza dla atopowego zapalenia skóry
<b>IgE</b>	immunoglobulina E
<b>IL</b>	interleukina
<b>INCI</b>	<i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredients</i> , międzynarodowe nazewnictwo składników kosmetyków
<b>Limfocyty Th</b>	limfocyty T-pomocnicze
<b>MCI/MI</b>	metylochoroizotiazolinon/metyloizotiazolinon
<b>mEASI</b>	<i>modified Eczema Area and Severity Index</i> , modyfikowany wskaźnik powierzchni i nasilenia wyprysku
<b>mGKS</b>	miejscowe glikokortykosteroidy
<b>mIK</b>	miejscowe inhibitory kalcyneuryny
<b>Non-RCT</b>	<i>Non-Randomized Controlled Trial</i> , nierandomizowane kontrolowane badanie kliniczne
<b>OR</b>	<i>odds ratio</i> , iloraz szans

<b>RCT</b>	<i>Randomized Controlled Trial</i> , randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
<b>SCORAD</b>	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i> , skala oceny ciężkości przebiegu AZS SCORAD
<b>TEWL</b>	<i>TransEpidermal Water Loss</i> , przeznaskórkowa utrata wody
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i> , Światowa Organizacja Zdrowia



## Streszczenie

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła, nawrotowa choroba zapalna skóry, przebiegająca z okresami zaostrzeń i remisji. Charakteryzuje ją w szczególności silny świąd, suchość skóry oraz zaburzenia snu. Odsetek chorych wśród dzieci w Polsce szacuje się na 4,7 - 9,2%.

Podstawą leczenia pacjentów z atopowym zapaleniem skóry jest właściwa pielęgnacja (regularne stosowanie emolientów oraz oczyszczenie skóry) oraz unikanie czynników zaostrzających przebieg choroby.

Wobec mnogości preparatów dostępnych w otwartym handlu przeznaczonych dla pacjentów z atopowym zapaleniem skóry celem prac przedstawionych w rozprawie była ocena przydatności i bezpieczeństwa preparatów na podstawie ich składów oraz poznanie preferencji pacjentów podczas wybierania poszczególnych produktów.

W pierwszym badaniu porównano składniki emolientów w oparciu o nomenklaturę INCI (międzynarodowe nazewnictwo składników kosmetyków) z listą 28 haptenów określanych jako Europejska Seria Podstawowa (EBS), wykorzystywanych do diagnostyki kontaktowego zapalenia skóry. Stwierdzono, że 60% z 196 dostępnych na rynku polskim emolientów zawierało co najmniej jeden hapten, zaś co dziesiąty zawierał 5 i więcej różnych haptentów. Najczęściej występującymi haptentami były parabeny, substancje zapachowe, formaldehyd i jego uwalniacze, lanolina oraz metylochlotiazolinon/metyloizotiazolinon. Pomimo, że co trzeci emolient zawierał parabeny, ich potencjał uczulający jest nieistotny klinicznie.

Wykorzystując analogiczną metodologię w drugim badaniu przeanalizowano glikokortykosteroidy stosowane miejscowo. Spośród 78 preparatów, co trzeci zawierał co najmniej jeden hapten. Najczęściej występującymi haptentami były: neomycyna (będąca składnikiem aktywnym preparatu, reagująca krzyżowo z gentamycyną), parabeny, lanolina oraz kliokwinol. Zwraca uwagę fakt, że glikokortykosteroidy w formie płynnej były pozbawione haptentów.

Z uwagi na zmiany w regulacjach prawnych obowiązujących w Unii Europejskiej oraz chęć porównania skali problemu w innych krajach w trzecim badaniu poddano analizie emolienty przeznaczone dla skóry atopowej, dostępne w Polsce jak i Hiszpanii a następnie zestawiono je z 139 haptentami zawartymi w EBS oraz Serii Kosmetycznej i Zapachowej. Spośród 159 emolientów w Polsce oraz 111 w Hiszpanii, aż 82,5% oraz 86% preparatów zawierała haptenty

w składzie (nawet do 12 - 14 różnych haptenów). Przekrój najczęstszych haptenów był podobny zarówno w Polsce jak i Hiszpanii: fenoksyetanol, alkohol cetylowy, glikol propylenowy, pochodne witaminy E oraz substancje zapachowe.

W czwartym badaniu rozszerzono analizę na preparaty do kąpieli dla pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Pośród 150 produktów, aż 92,3% z nich zawierało od jednego do ośmiu różnych haptenów. Najczęstszymi haptenami były: nieokreślone substancje zapachowe, kokamidopropylobetaina, octan tokoferolu/tokoferol, pantenol oraz glikol propylenowy. Pomimo, że produkty do mycia pozostają na skórze stosunkowo krótki czas mogą być przyczyną alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, dlatego świadomy wybór produktów stosowanych w codziennej pielęgnacji jest kluczowy dla pacjentów.

Mając na uwadze potrzebę indywidualnego doboru emolientu, w piątej części pracy przeprowadzono badanie ankietowe obejmujące 250 pacjentów z AZS oraz ich rodziców. Większość respondentów preferowała emolienty rekomendowane przez lekarzy. Ponadto indywidualny dobór preparatu (91%), brak konserwantów i alergenów w składzie (82%), obecność witamin i probiotyków oraz właściwości nawilżające (67%) determinowały wybór produktu.

Poszukując nowych metod leczenia atopowego zapalenia skóry, w ramach szóstego badania został przygotowany przegląd systematyczny preparatów stosowanych miejscowo, których skład został wzbogacony o probiotyki i ich metabolity. Wyodrębniono 4 badania typu RCT (randomizowane kontrolowane badanie kliniczne) oraz 3 badania non-RCT (nierandomizowane kontrolowane badanie kliniczne), w których oceniono skuteczność: *Lactobacillus johnsonii*, *L. sakei*, *Roseomonas mucosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. hominis*, *Vitreoscillia filiformis* oraz *Streptococcus thermophiles*. W analizowanych badaniach uzyskano kliniczną poprawę stanu skóry, jednakże różnorodność użytych szczepów bakteryjnych, heterogenność grup pacjentów oraz niska jakość metodologiczna części tych prac nie pozwala na tym etapie wyciągnąć wiarygodnych wniosków.

Podsumowując wyniki, wykazano, że pomimo ogromnej dostępności i różnorodności preparatów miejscowych, ilość składników potencjalnie uczulających w produktach dla dzieci z atopowym zapaleniem skóry, budzi duże zastrzeżenia w kontekście zwiększonego ryzyka kontaktowego zapalenia skóry. Na podstawie analizy stwierdzono, że zjawisko to niestety jest powszechne w krajach Unii Europejskiej. Ponadto wybierając preparaty pacjenci kierują się głównie informacją o braku alergenów i konserwantów w składzie oraz rekomendacjami

lekarzy. W związku z tym konieczne jest zwrócenie uwagi na skład preparatów zalecanych przez lekarzy, pediatrów, alergologów i dermatologów, oraz konieczność modyfikacji produktów przez producentów pod kątem składników potencjalnie szkodliwych jak i pomocnych w atopowym zapaleniu skóry, w szczególności modyfikujących mikrobiom skóry.

## Summary

### **The analysis of the composition of products used topically in children with atopic dermatitis of active and sensitizing substances.**

Atopic dermatitis (AD, also known as atopic eczema), is a chronic relapsing inflammatory skin disease with periods of exacerbation and remission. AD, characterized mainly by severe itching, dry skin and sleep disturbances, affects 4.7 to 9.2% of children in Poland.

Prerequisites for AD therapy include proper care (liberal use of emollients and daily bathing) as well as avoidance of individual trigger factors.

With a wide variety of preparations intended for the treatment of atopic dermatitis available now on the market, the study was primarily designed to evaluate the usefulness of the preparations in terms of their composition and to determine needs and preferences of patients when choosing the product.

In the first study, the ingredients of emollients based on the INCI nomenclature were compared with a list of 28 haptens, known as the European Baseline Series, used in the diagnosis of contact dermatitis. It was found out that 60% of the 196 emollients available on the Polish market contained at least one hapten while every tenth contained 5 or more different haptens. The most common haptens were parabens, fragrances, formaldehyde and its releasers, lanolin and methylchlorothiazolinone/methylisothiazolinone. Despite the fact that every third emollient contained parabens, their allergenic potential was clinically insignificant.

Topical glucocorticosteroids were analyzed using an analogous methodology in second study. One in three out of 78 preparations contained at least one hapten. The most common haptens were: neomycin (being the active ingredient of the preparation, cross-reacting with gentamicin), parabens, lanolin and clioquinol. It is worth drawing attention to the fact that liquid glucocorticosteroids were devoid of haptens.

Due to amendments to legal regulations in the European Union as well as the need to compare the scale of the problem in other countries, in third study emollients for atopic skin, available in Poland and Spain, were analyzed and then compared with 139 haptens included in the European Basic Series and the Cosmetics and Fragrance Series. Among the 159 emollients in Poland and 111 in Spain, as many as 82.5% and 86% of the preparations, respectively, contained haptens in their composition (up to 12 - 14 different haptens). The cross-section of

the most common haptens was similar in both Poland and Spain: phenoxyethanol, cetyl alcohol, propylene glycol, vitamin E derivatives and fragrances.

In fourth study, the analysis was extended to bath preparations for atopic dermatitis. Out of 150 products, 92.3% contained from one to eight different haptens. The most common haptens were: undefined fragrances, cocamidopropyl betaine, tocopherol acetate/tocopherol, panthenol, and propylene glycol. Although cleansing products remain on the skin for a relatively short time, they may cause allergic contact dermatitis. An informed choice of products used in daily care is therefore essential for patients.

Bearing in mind the need for individual emollient selection, in fifth study a survey among 250 patients with AD and their parents was conducted. For the majority of the respondents, the emollients recommended by doctors were of great importance. Moreover, what was found to determine the choice of the product was the individual selection of the preparation (91%), the absence of preservatives and allergens in the composition (82%), the presence of vitamins and probiotics as well as its moisturizing properties (67%).

While looking for the new methods of AD treatment, in sixth study a systematic review of topical preparations enriched with probiotics and their metabolites was conducted. Four randomized controlled trials and 3 nonrandomized controlled trials were selected. 7 (seven) different bacterial strains were used in these interventions: *Lactobacillus johnsonii*, *L. sakei*, *Roseomonas mucosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *S. hominis*, *Vitreoscillia filiformis* and *Streptococcus thermophiles*. Clinical improvement of the skin condition was achieved in the analyzed studies, however, the diversity of bacterial strains, the heterogeneity of the patient groups and the low methodological quality of part of the research do not allow for drawing reliable conclusions at this stage.

To sum up, the conducted research shows that despite the enormous availability and variety of preparations intended for atopic dermatitis, the composition of the cosmetics raises serious concerns in the context of increased risk of contact dermatitis. A comparative analysis seems to have confirmed that the latter is, unfortunately, true of the situation in the European Union as a whole. In addition, while choosing preparations, patients are guided mainly by the information about the lack of allergens and preservatives in the composition and the recommendations of doctors. It might, therefore, be concluded that doctors, in particular allergists and dermatologists, should give more attention to the analysis of the composition of preparations recommended and producers should consider modifying the preparations in

terms of ingredients which might prove potentially harmful or helpful in atopic dermatitis, especially modifying skin microbiome.

## 1. Wstęp

### 1.1. Atopowe zapalenie skóry - definicja, epidemiologia

Atopowe zapalenie skóry (AZS, wyprysk atopowy) to przewlekła, nawrotowa choroba zapalna skóry, która przebiega z okresami zaostrzeń i remisji (1). Charakteryzuje ją głównie silny świąd, suchość skóry oraz zaburzenia snu. W fazie zaostrzenia mamy do czynienia ze zmianami rumieniowymi o typie wyprysku, wysięku, obrzęku, zaś w przewlekłej fazie choroby spotykamy się z pogrubieniem naskórka, dyspigmentacją oraz złuszczeniem skóry. W związku z nawrotowym charakterem choroby wszystkie zmiany skórne mogą współistnieć w trakcie nasilenia choroby, zaś lokalizacja zmian chorobowych różnić się w zależności od wieku pacjenta(1). Przewlekły przebieg choroby, świąd, zaburzenia snu oraz nawrotowość zmian znacznie obniżają jakość życia pacjentów oraz ich rodzin (2).

Na podstawie danych WHO (Światowa Organizacja Zdrowia) Global Burden of Disease szacuje się, że na świecie blisko 230 milionów ludzi choruje na atopowe zapalenie skóry (3). Odsetek chorujących dzieci w Polsce szacuje się na 4,7 - 9,2%, zaś wśród osób dorosłych na 0,9 - 1,4% (4).

### 1.2. Atopowe zapalenie skóry - patofizjologia

Patofizjologia powstawania atopowego zapalenia skóry nie jest w pełni poznana. Liczne badania zwracają uwagę na złożone interakcje czynników genetycznych, środowiskowych oraz immunologicznych, na które nakłada się defekt bariery naskórkowej oraz zaburzenia w mikrobiomie skóry (5).

Jedną z najpopularniejszych teorii tłumaczących powstawanie atopowego zapalenia skóry jest dysfunkcja bariery naskórkowej jaką obserwujemy u pacjentów. Zwraca się uwagę między innymi na niedobór filagryny, która jest kluczowym białkiem strukturalnym i najlepiej zdefiniowaną anomalią, w wyniku której mamy do czynienia ze zmniejszoną ilością cząsteczek wiążących wodę. Dodatkowo zaburzenia funkcji filagryny odpowiedzialne są za nieprawidłową keratynizację oraz funkcję peptydów przeciwdrobnoustrojowych (5), zaś niedobór filagryny może być związany z rozwojem atopowego zapalenia skóry we wczesnym wieku, nasileniem alergii oraz zwiększoną podatnością na infekcje (6).

Dysfunkcja bariery naskórkowej zarówno w obrębie skóry zajętej procesem chorobowym jak i bez widocznych zmian zapalnych wynika dodatkowo z genetycznie uwarunkowanego niedoboru lipidów międzykomórkowych warstwy rogowej naskórka oraz zaburzonych proporcji między cholesterolem, niezbędnymi nienasyconymi kwasami tłuszczowymi oraz ceramidami. Prowadzi to do utraty wody (wzrost TEWL - przesnaskórkowa utrata wody) i wtórnie do mikrouszkodzeń naskórka (7). Ponadto wyższe pH skóry, zwiększona aktywność proteaz serynowych oraz interferonu-alfa (IFN- $\alpha$ ) negatywnie wpływają na prawidłową syntezę ceramidów (8), co wtórnie przyczynia się do zaburzeń lipidowych w obrębie warstwy rogowej i nieprawidłowej przepuszczalności bariery naskórkowej.

Gen filagryny kodujący białko filagryny jest jednym z lepiej poznanych czynników genetycznych warunkujących rozwój atopowego zapalenia skóry. Powszechnie wiadomo, że mutacje typu *null* genu filagryny upośledzają funkcję bariery naskórkowej oraz sprzyjają powstawaniu AZS. Jednak z drugiej strony u 40% nosicieli mutacji filagryny nie rozwija się atopowe zapalenie skóry, a mutacje filagrynowe stwierdza się tylko u 15%–50% pacjentów z AZS (9). W związku z tym nieprawidłowości genetyczne w samej filagrynie nie wyjaśniają wszystkich dysfunkcji bariery skórnej w atopowym zapaleniu skóry.

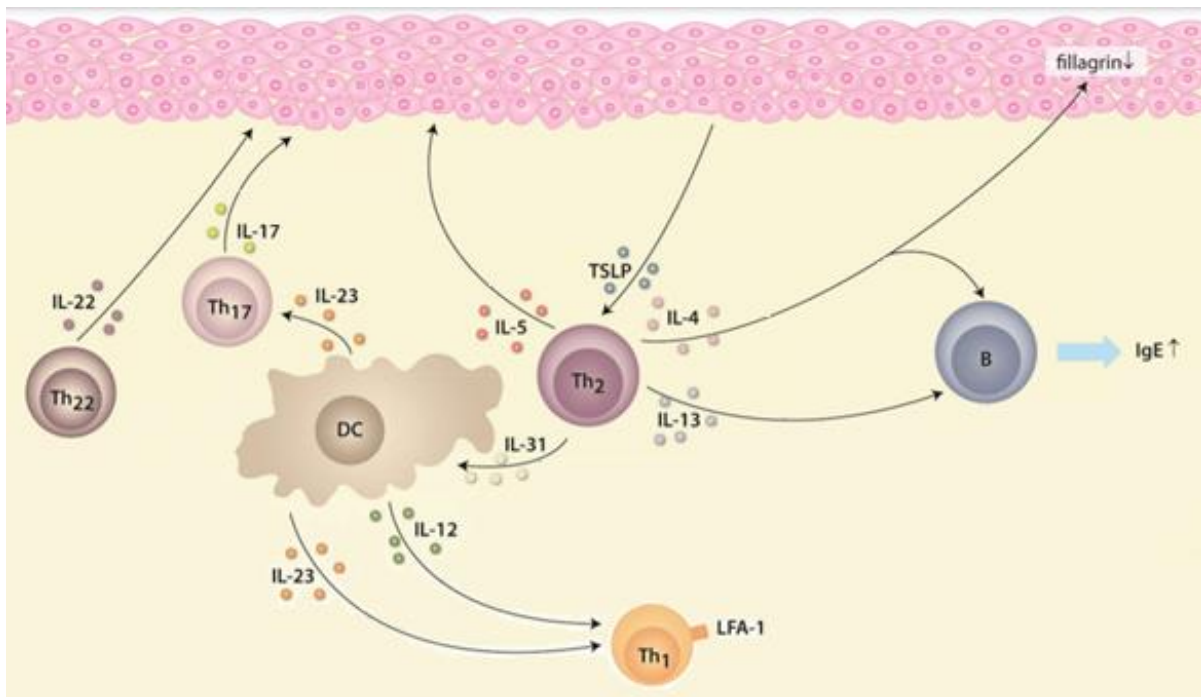
W immunologicznej etiopatogenezie AZS znaczącą rolę odgrywają limfocyty pomocnicze Th2 (limfocyty T pomocnicze), które dominują także w innych chorobach atopowych (astma, alergiczny nieżyt nosa i spojówek). Wydzielane przez nie cytokiny: interleukina-4 (IL-4), IL-5 i IL-13, prowadzą do zwiększonej produkcji IgE (immunoglobulina E) i sprzyjają rozwojowi alergii (10). Wiązanie IgE z komórkami tucznyymi prowadzi do uwolnienia histaminy, prostaglandyn, proteoglikanów oraz innych mediatorów, co skutkuje zwiększoną przepuszczalnością naczyń, obrzękiem i świądem.

Miejscowe ostre zapalenie w AZS różni się nieco od zapalenia przewlekłego. W **ostrej fazie**, dominują głównie limfocyty Th2 (limfocyty pomocnicze), Th22 i komórki dendrytyczne, produkując znaczne ilości interleukin, zaś kluczowymi cytokinami wydają się być tutaj IL-4 oraz IL-17A. Takie środowisko prozapalne zaburza prawidłowe różnicowanie się keratynocytów, prowadząc do dalszego pogorszenia architektury skóry. Ponadto, same keratynocyty są zdolne do uwalniania mediatorów prozapalnych, tzw. alarmin, takich jak limfopoetyna zrębu grasicy (TSLP), która indukuje dalszy rozwój odpowiedzi typu Th2, wzrost unerwienia somatosensorycznego oraz wytwarzanie IL-13 i IL-31. IL-31, czynnik wzrostu nerwów, a także



substancja P, zostały niedawno zidentyfikowane jako silne mediatory świądu i są traktowane jako surowicze markery nasilenia AZS. Stworzyło to podstawę do opracowania i rozpoczęcia stosowania leków biologicznych w atopowym zapaleniu skóry (11).

W **fazie przewlekłej** pojawiają się także komórki Th1 i Th17, które migrują do skóry i uwalniając własne cytokiny (interferon- $\gamma$  i IL-17A) przyczyniają się do miejscowego uszkodzenia tkanek oraz pogorszenia funkcji bariery naskórkowej oraz dalszą aktywację miejscowego stanu zapalnego. Jest więc to mechanizm samonapędzający się, prowadzący do błędnego koła niekorzystnych zjawisk immunologicznych i uszkodzenia bariery skórnej.



Rycina 1. Immunologiczny patomechanizm powstawania atopowego zapalenia skóry (modyfikacja na podstawie Osinka i wsp. 2018 (11)).

Stan znany jako „dysbioza” często odzwierciedla dominację jednego drobnoustroju oraz zmniejszenie różnorodności mikroby. W wielu przypadkach dysbioza może spowodować uszkodzenie skóry, zaburzenia homeostazy i rozwój choroby nie tylko przez szkodliwe działanie dominującego patogenu, ale także przez utratę symbiotycznych interakcji z innymi pożytecznymi drobnoustrojami. W zależności od metody stosowanej do wykrywania *Staphylococcus aureus*, od 30% do 100% pacjentów z AZS skolonizowanych jest przez gronkowca złocistego, który odgrywa kluczową rolę w patogenezie tej choroby (12, 13).

Patogenne drobnoustroje takie jak *S. aureus*, *Candida* i *Trichophyton* promują zaostrzenie zmian skórnych w atopowym zapaleniu skóry, tworząc miejscowe uszkodzenie bariery naskórkowej i wywołując stan zapalny, pobudzając ogólnoustrojową odpowiedź alergiczną. *S.aureus* dla przykładu poza dysbiozą uwalnia gronkowcową enterotoksynę B, która działa jak superantygen - wywołującą stan zapalny oraz niekontrolowaną aktywację limfocytów i makrofagów (14). Ponadto aktywuje również odpowiedź Th2-zależną poprzez: inicjowanie produkcji limfopoetyny zrębu grasicy, stymulowanie degranulacji komórek tucznych oraz destabilizację równowagi proteolitycznej w skórze (produkcja proteaz zewnątrzkomórkowych oraz serynowych, które dodatkowo zaburzają barierę skórną) (15, 16). W przeciwieństwie do szczepów *S.aureus* wybrane szczepy gronkowca koagulazoujemnego (CoNS) w ludzkim mikrobiomie mogą być korzystne dla gospodarza, a tym samym służyć jako dodatkowa bariera przeciwdrobnoustrojowa (17).

### **1.3. Kontaktowe zapalenie skóry u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry**

Kontaktowe zapalenie skóry (wyprysk kontaktowy, ang. contact dermatitis) to ogólne określenie opisujące reakcję skóry na kontakt z substancją szkodliwą lub uczulającą. W przypadku atopowego zapalenia skóry częściej niż w populacji ogólnej rozpoznaje się kontaktowe zapalenie skóry. Obie choroby mogą nasilać zaburzenia bariery naskórkowej i układu odpornościowego leżące u podstaw tych chorób.

Wyróżnia się dwa główne typy wyprysku kontaktowego:

- alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (alergiczny wyprysk kontaktowy, ang. allergic contact dermatitis),
- wyprysk z podrażnienia (ang. irritant contact dermatitis).

Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest nabytą reakcją nadwrażliwości typu komórkowego (typ IV) na alergen, natomiast postać z podrażnienia to nieswoista reakcja zapalna na substancję, w której odpowiedź immunologiczna nie jest wyzwalana swoistym antygenem (18).

Zmieniona odpowiedź immunologiczna, utrudniająca odpowiedź organizmy typu Th1 obserwowana w alergii kontaktowej może predysponować skórę pacjentów z atopowym

zapaleniem skóry do zmniejszonej reaktywności na alergeny (19). Gitler i wsp. sugerowali, że zwiększona podatność na rozwój alergicznego kontaktowego zapalenia skóry i wyprysku z podrażnienia u pacjentów z AZS może wynikać z upośledzenia bariery skórnej (20). Warto podkreślić, że codzienna ekspozycja pacjentów z AZS na różne produkty kosmetyczne, już od wczesnych lat, może zwiększać ryzyko uczulenia zarówno na substancje aktywne jak i substancje dodatkowe w preparatach stosowanych miejscowo, w tym miejscowe preparaty zawierające glikokortykosteroidy oraz emolienty, które potencjalnie mogą zawierać hapteny. Największe ryzyko rozwoju wtórnej alergii kontaktowej na środki do pielęgnacji skóry oraz leki stosowane miejscowo, jest stwierdzane w najcięższych postaciach atopowego zapalenia skóry (OR - iloraz szans: 3,3; 95% CI - przedział ufności: 1,5 – 7,1 dla umiarkowanego do ciężkiego AZS), oraz u dzieci, u których początek AZS miał miejsce przed 6 miesiącem życia (OR: 2,7; 95% CI: 1,2 – 6,1) i takich dzieci, które wykazują wczesne uczulenie IgE-zależne (OR: 2,5; 95% CI: 1,1 - 5,9) (21). Z tego względu staranny dobór dermokosmetyku niezawierającego haptenu nabiera szczególnego znaczenia właśnie w grupie najmłodszych pacjentów z AZS.

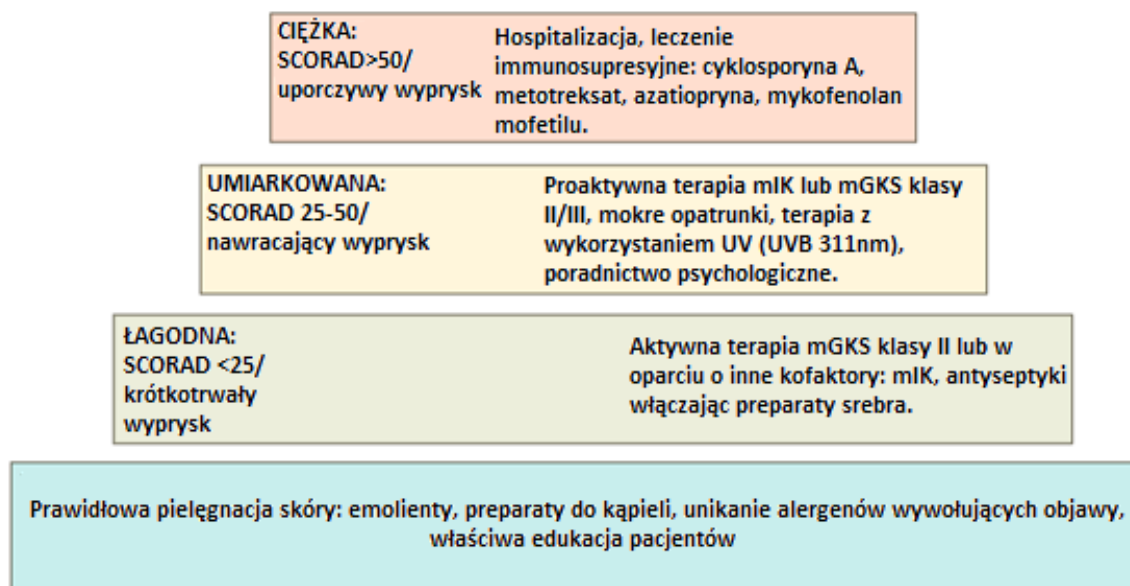
#### **1.3.1. Hapten czy alergen?**

**Hapten** to substancja drobnocząsteczkowa, która cechuje się właściwościami antygenowymi, ale nie immunogennymi. Hapten może stać się immunogenem po połączeniu z proteinami, wówczas są odpowiedzialne za większość przypadków alergii kontaktowej oraz alergicznego kontaktowego zapalenia skóry(22).

**Alergen** zaś to substancja wywołująca swoistą nadwrażliwość organizmu u osób o osobniczej predyspozycji do alergii. Alergeny w przeciwieństwie do haptenu same w sobie posiadają zdolność pobudzania organizmu do produkcji swoistych przeciwciał IgE lub komórek swoicie reagujących na określony alergen (22).

#### **1.4. Leczenie atopowego zapalenia skóry**

W celu zobjektywizowania nasilenia AZS wykorzystujemy skale dedykowane tej dermatozie. Najszersze stosowanymi skalami są SCORAD (skala oceny ciężkości przebiegu AZS SCORing Atopic Dermatitis) oraz EASI (wskaźnik powierzchni i nasilenia wyprysku), wspomniana punktowa skala SCORAD jest narzędziem, na podstawie którego zaleca się intensyfikowanie lub redukcję leczenia AZS według europejskich wytycznych (23).



Rycina 2. Strategia postępowania w atopowym zapaleniu skóry w zależności od stopnia nasilenia choroby oraz wartości indeksu SCORAD (modyfikacja własna w oparciu o publikację (23)).

#### 1.4.1. Podstawowe postępowanie w atopowym zapaleniu skóry

Kluczowym postępowaniem u dzieci z atopowym zapaleniem skóry jest właściwa pielęgnacja skóry (regularne oczyszczenie skóry oraz stosowanie emolientów), unikanie czynników przyczyniających się do zaostrzenia AZS (w tym haptenów) a także systematyczna edukacja pacjentów oraz ich rodziców na temat choroby.

##### 1.4.1.1. Oczyszczenie i mycie

Niezależnie od rejonu świata wszystkie wytyczne zalecają regularne oczyszczanie i mycie skóry z atopowym zapaleniem skóry (24). Skóra musi być dokładnie, ale jednocześnie delikatnie oczyszczana, by usunąć martwy naskórek, który jest potencjalnym rezerwuarem bakterii wywołujących nadkażenie bakteryjne w AZS. Zalecanymi środkami do mycia są różne formy galenowe (np. syndety oraz roztwory wodne), jednak co jest kluczowe muszą to być formuły niedrażniące o niskiej zawartości alergenów i haptenów, preferowane są produkty nie zawierające substancji zapachowych (23). Wykorzystując odkażające działanie podchlorynu sodu zaleca się kąpiele z dodatkiem antyseptyków u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Pomimo, że nie udowodniono zmniejszenia nasilenia zmian skórnych, stwierdzono, że

regularne dodawanie podchlorynu sodu do kąpeli pozwoliło na zredukowanie zużycia miejscowych glikokortykosteroidów oraz antybiotyków (25).

W przypadku dzieci poniżej 2 roku życia szczególnie ważne jest unikanie dodatków zawierających potencjalnie alergizujące białka (m.in. orzecha ziemnego oraz koloidalnego owsa). Zgodnie z zaleceniami europejskich ekspertów alergologii i dermatologii temperatura wody powinna mieć temperaturę około 27 - 30°C, zaś sama kąpiel trwać stosunkowo krótko (ok. 5min) (8). Bezpośrednio po zakończeniu kąpeli należy nałożyć emolient na delikatnie osuszoną skórę (nie zaleca się pocierania skóry) (23).

#### **1.4.1.2. Terapia emolientami oraz emolientami plus**

Pod pojęciem emolient kryją się dwa znaczenia - *sensu stricte* kosmetyk jak również konkretny składnik kosmetyków. O ile emolienty jako składowe produktu mają określoną definicję i zadanie (są nimi głównie substancje tłuszczowe, które nawilżają skórę poprzez zmniejszenie utraty wody), o tyle emolienty jako kosmetyki nie mają swojej usankcjonowanej definicji oraz nieobjęte są regulacjami prawnymi. Wytyczne europejskie dotyczące leczenia AZS rozróżniają:

- **emolienty** jako preparaty do stosowania miejscowego zawierające substancje - nośniki nie będące składnikami aktywnymi,
- **emolienty plus**, które takie składniki aktywne posiadają (np. saponiny, flawonoidy i ryboflawiny z bezbiałkowych ekstraktów z roślin owsianych lub lizaty bakteryjne) (23).

W swoim składzie emolienty zawierają substancje okluzyjne, które zmniejszają przesnaskórkową utratę wody (wazelina, parafina, oleje mineralne), nawilżające – wiążące wodę humektanty (np. mocznik, sorbitol, glicerol, kwas mlekowy) oraz lipidy uszczelniające barierę naskórkową (ceramidy, cholesterol, wielonienasycone kwasy tłuszczowe).

Właściwe zastosowanie odpowiednich emolientów wpływa na poprawę bariery naskórkowej, zmniejsza podatność na podrażnienia oraz redukuje suchość skóry (26). Jednak należy podkreślić, że w przypadku nasilonego stanu zapalnego skóry należy zastosować najpierw miejscowe leki przeciwzapalne, aby zmniejszyć stan zapalny i uniknąć złej tolerancji emolientów. W celu uzyskania jak najlepszego efektu działania emolientów należy stosować odpowiednie ilości preparatu - w przypadku małych dzieci minimum 200g tygodniowo, zaś u dorosłych 500g (27).

Dotychczas uważano, że rozpoczęcie leczenia emolientami od pierwszych dni życia w grupie noworodków z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku atopii, zmniejszyło o połowę ryzyko rozwoju atopowego zapalenia skóry (28-30). Jednak w 2020r. opublikowano wyniki dwóch wieloośrodkowych badań RCT: BEEP oraz PreventADALL. Na podstawie badania BEEP stwierdzono, że stosowanie emolientów u niemowląt z grup ryzyka w porównaniu do standardowej pielęgnacji skóry nie wpływało na odsetek rozpoznań AZS w 2r.ż (31). Ponadto w badaniu PrenetADALL udowodniono, że stosowanie emolientów od 2 tygodnia życia oraz wczesne wprowadzanie pokarmów alergizujących nie zapobiegało rozwojowi AZS w okresie niemowlęcym (32).

Regularne stosowanie emolientów ma udokumentowane krótko- i długoterminowe korzyści u pacjentów z rozpoznaniem AZS. Najlepszym przykładem jest powszechnie znany przykład *steroid sparing effect*, czyli zmniejszenie zużycia miejscowych glikokortykosteroidów podczas regularnego stosowania emolientów u pacjentów z łagodną i umiarkowaną postacią AZS (33). Warto również wspomnieć o długofalowej remisji AZS stosując jedynie emolienty u pacjentów, u których udało się uzyskać indukcję remisji choroby za pomocą miejscowych leków przeciwzapalnych (34).

Atopowe zapalenie skóry charakteryzuje się zwiększoną odpowiedzią zapalną na czynniki zaostrzające i zmniejszoną odpowiedzią przeciwbakteryjną, co przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego skóry. Dotychczas oceniano głównie wpływ doustnych probiotyków w AZS, jednak w związku z rosnącym zainteresowaniem związanym z modyfikacjami mikrobiomu skóry, leczenie miejscowe preparatami zawierającymi szczepy bakteryjne wydaje się być obiecującą strategią postępowania. Wytyczne leczenia AZS zwracają uwagę głównie na emolienty zawierające lizaty bakteryjne z *Aquaphilus dolomiae* lub *Vitreoscilla filiformis*, których zdolność przeciwzapalną, immunomodulującą czy też skuteczność kliniczna została oceniana w badaniach zarówno *in vitro* jak i na grupie pacjentów (23, 35-38). W badaniach klinicznych oceniano również preparaty emolientowe wzbogacone o szczepy bakteryjne *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 (HT La1), *Roseomonas mucosa*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus sakei* probio 65 a także gronkowce komensalne (39-43).

## **1.4.2. Leczenie miejscowe przeciwzapalne**

Skuteczność miejscowego leczenia przeciwzapalnego zależy od ilości stosowanego preparatu, odpowiednio dobrej siły substancji aktywnej oraz poprawności aplikacji produktu na skórę. Wśród preparatów stosowanych w atopowym zapaleniu skóry wyróżnia się glikokortykosteroidy i inhibitory kalcyneuryny.

### **1.4.2.1. Miejscowe glikokortykosteroidy**

Miejscowe glikokortykosteroidy (mGKS) stanowią podstawę leczenia AZS od ponad 50 lat. Wybierając odpowiedni mGKS lekarz powinien kierować się siłą substancji czynnej, postacią recepturową (maść, krem, żel, emulsja, pianka, płyn), lokalizacją, nasileniem zmian a także wiekiem pacjenta.

Istnieją dwie klasyfikacje porządkujące mGKS ze względu na siłę ich działania:

- klasyfikacja amerykańska, która dzieli mGKS na siedem grup, z których klasa I zawiera preparaty o bardzo dużej sile działania (np. propionian klobetazolu), zaś klasa VII o najłagodniejszej sile działania (np. hydrokortyzon)(1),
- klasyfikacja europejska, która wyróżnia cztery grupy mGKS, przy czym kolejność zależna od siły działania jest w tej klasyfikacji odwrotna, czyli klasa I obejmuje preparaty o najłagodniejszym działaniu(44).

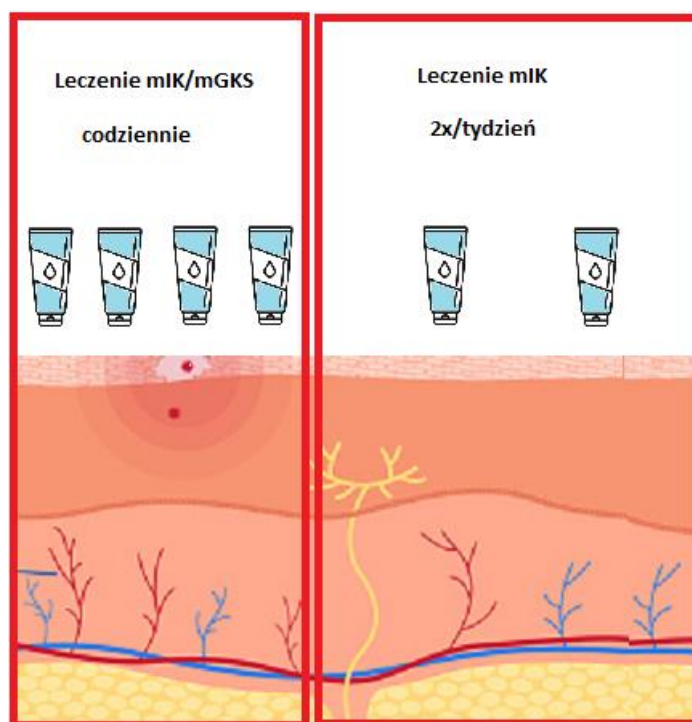
### **1.4.2.2. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny**

Do miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (mIK) zaliczamy takrolimus (maść o stężeniu 0,03% i 0,1%) oraz pimekrolimus (krem o stężeniu 1%). Preparaty te aplikuje się dwa razy dziennie do czasu ustąpienia stanu zapalnego, w szczególności na okolice zgięć, twarz, szyję oraz okolice narządów płciowych. W przeciwieństwie do mGKS, miejscowe inhibitory kalcyneuryny nie hamują syntezy kolagenu, nie powodują ścieńczenia naskórka, rozszerzenia naczyń i nie uszkodzają bariery naskórkowej.

### **1.4.2.3. Terapia proaktywna**

Z uwagi na zadowalające efekty kliniczne oraz zredukowanie potencjalnych działań niepożądanych miejscowych leków przeciwzapalnych w atopowym zapaleniu skóry zaleca się

wdrożenie terapii proaktywnej. Polega ona na długoterminowej, przerywanej terapii miejscowymi preparatami przeciwzapalnymi (mIK lub mGKS klasy II/III) stosowanymi w okolicach ciała, gdzie zwykle pojawiał się wyprysk, po wcześniejszym uzyskaniu remisji. 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 (stosowano takrolimus do 12 miesięcy) (45, 46).



Rycina 3. Terapia proaktywna w atopowym zapaleniu skóry - schemat przeciwzapalnego leczenia miejscowego w okresie zaostrzenia oraz po ustąpieniu zmian skórnych.

### 1.5. Możliwe zagrożenia wynikające ze stosowania emolientów oraz produktów do kąpieli dla atopowego zapalenia skóry

Powszechnie uważa się, że stosowanie miejscowo emolientów oraz produktów do kąpieli pozbawione jest działań niepożądanych. W myśl zasad medycyny spersonalizowanej emolienty należy dobierać indywidualnie w zależności od stopnia suchości skóry, dziennej i nocnej aktywności pacjenta oraz ewentualnej alergii kontaktowej na hapteny zawarte w preparacie (27). Świadomość tego faktu, zarówno w grupie pacjentów, jak i wśród personelu medycznego jest nadal niska, zbyt rzadko zwraca się uwagę na skład stosowanego emolientu. Śpiewak i współpracownicy przeanalizowali dostępne emolienty na rynku polskim



pod kątem substancji potencjalnie problematycznych (posłużono się wówczas europejską bazą danych składników kosmetycznych - CosIng). Niestety zdecydowana większość emolientów zawierała składniki podlegające ograniczeniom stosowania ze względu na związane z nimi ryzyko zdrowotne, w tym potencjał uczulający.

Najczęściej występującymi w emolientach bezpiecznymi składnikami aktywnymi były parafina ciekła (46% analizowanych produktów), trójglicerydy kwasu kaprylowego i kaprynowego, alkohol cetearylowy oraz alantoina. Spośród składników „problematycznych” najczęściej stwierdzano metyloparaben, fenoksyetanol i propyloparaben. Problem dotyczył również innych krajów na co zwrócił uwagę Hammann i wsp. Stwierdzono, wówczas że 89% z 187 produktów dostępnych w Stanach Zjednoczonych do pielęgnacji skóry dzieci reklamowanych jako „hipoalergiczne”, „rekomendowane/testowane przez dermatologów” czy „pozbawione substancji zapachowych/parabenów” zawierało co najmniej jeden alergen wywołujący alergię kontaktową (47).

Skala alergicznego kontaktowego zapalenia skóry wywołanego produktami do kąpieli nie jest znana, brakuje badań, które oceniałyby bezpieczeństwo stosowanych produktów. Pomimo, że produkty myjące pozostają na skórze stosunkowo krótko, przez co ryzyko alergizacji jest mniejsze, zgodnie z wytycznymi europejskimi zaleca się stosowanie produktów niedrażniących o niskiej zawartości alergenów i haptenów, pozbawionych substancji zapachowych.

#### **1.6. Możliwe działania niepożądane związane z lekami przeciwzapalnym stosowanymi miejscowo**

Długotrwałe stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów, szczególnie z grupy o dużej sile działania, wiąże się z częstymi objawami niepożądanymi: atrofią skóry, teleangiektazjami, rozstępami, zapaleniem okołoustnym, trądzikiem oraz zjawiskiem tachyfilaksji (23). W bezpiecznym stosowaniu tych leków może pomóc reguła FTU (finger tip unit).

W przeciwieństwie do mGKS najczęstszym objawem niepożądanym miejscowych inhibitorów kalcyneuryny jest pieczenie i zaczerwienienie skóry w miejscu aplikacji, trwające zazwyczaj około 30 minut i związane z uwalnianiem neuropeptydów. Jednocześnie w przypadku miejscowych reakcji na miejscowo zastosowany glikokortykosteroid należy rozważyć możliwość reakcji na składniki podłoża leku.

Na co należy dodatkowo zwrócić uwagę to alergia kontaktowa na substancję aktywną leków przeciwzapalnych - glikokortykosteroidów, która wydaje się być zjawiskiem paradoksalnym, biorąc pod uwagę działanie immunosupresyjne tych leków. Europejska Seria Podstawowa zawiera dwa glikokortykosteroidy, które przypuszczalnie pokrywają różne klasy antygenowe, a mianowicie budezonid i piwalan tiksokortolu. Jednak w hiszpańskim badaniu naukowym, stwierdzono dodatnią reakcję w atopowych testach płatkowych z mGKS u 1,46% pacjentów (n=54 spośród 3699 badanych) na co najmniej jeden z łącznie ośmiu testowanych kortykosteroidów (w tym 39 pacjentów zareagowało na mGKS niezawarte w EBS) (48). W związku z tym niezwykle ważne jest, aby diagnostyka oparta była na indywidualnym podejściu, niezależnie jak szeroki zestaw kortykosteroidów jest dostępny do badań przesiewowych. W przypadkach wątpliwej czy nieprawidłowej odpowiedzi na leczenie należy rozważyć możliwość uczulenia kontaktowego, a także biorąc pod uwagę dostępność rynkową preparatów łączonych w miarę możliwości ograniczać leczenie preparatem zawierającym antybiotyk lub inny częsty hapten.

#### **1.7. Hapteny o największym znaczeniu klinicznym w alergii kontaktowej zawarte w preparatach stosowanych miejscowo.**

Z uwagi na w dużej mierze niejasny mechanizm powstawania alergii kontaktowej, ciężko jest przewidzieć który pacjent rozwinie uczulenie w ciągu swojego życia. Jednak należy pamiętać, że większe ryzyko obserwuje się:

- u pacjentów ekspozowanych na działanie substancji wykazującej działanie alergizujące,
- w określonych warunkach narażenia (dotyczące dawki/powierzchni) oraz w podczas powtarzanego lub skompensowanego narażenia na substancję uczulającą,
- w przypadku większej podatności (np. uszkodzona bariera naskórkowa, stan zapalnych skóry, indywidualna predyspozycja) (18, 49).

W związku z tym warto zmniejszyć potencjalne ryzyko rozwoju kontaktowego zapalenia skóry zapoznając się z listą składników potencjalnie alergizujących oraz świadomie wybierając produkty stosowane na skórę w codziennej pielęgnacji oraz leczeniu. W poniższej tabeli przedstawiono najczęstsze hapteny stwierdzane w emolientach, produktach do kąpieli oraz miejscowych glikokortykosteroidach, które określono na podstawie cyklu przytoczonych publikacji naukowych.

Hapten	Główna funkcja w preparatach	Potencjał uczulający
<b>Substancje zapachowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zawarte w EBS, Serii Kosmetycznej i Zapachowej,</li> <li>▪ nieokreślony zapach</li> </ul>	składnik kompozycji zapachowej	<b>ISTOTNY</b>
<b>Parabeny</b>	konserwant, substancja bakteriobójcza	<b>NIEWIELKI</b>
<b>Formaldehyd i uwalniacze:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 5-Bromo-5-nitro-1,3-dioxane</li> <li>▪ 2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol</li> <li>▪ Diazolidynylomocznik</li> <li>▪ DMDM hydantoina</li> <li>▪ Imidazolidyno mocznik</li> <li>▪ Quaternium-15</li> </ul>	konserwant, substancja bakteriobójcza	<b>NIEWIELKI</b>
<b>Metylochloroizotiazolinon, Metylochloroizotiazolinon/metyloizotiazolinon (MCI/MI)</b>	konserwant, substancja bakteriobójcza	<b>ISTOTNY</b>
<b>Tokoferol Octan tokoferolu</b>	antyoksydant	<b>NIEISTOTNY</b>
<b>Etyloheksylogliceryna</b>	humektant konserwant, substancja bakteriobójcza	<b>NIEWIELKI</b>
<b>Lanolina Alkohole wężny</b>	emolient, emulgator, emulsyfikator	<b>NIEWIELKI</b>
<b>Neomycyna</b>	antybiotyk aminoglikozydowy	<b>NIEWIELKI*</b>
<b>Kliokwinol</b>	środek odkażający	<b>NIEISTOTNY</b>
<b>Fenoksyetanol</b>	konserwant, rozpuszczalnik, substancja bakteriobójcza	<b>NIEISTOTNY**</b>
<b>Alkohol cetylowy</b>	emolient, emulgator, emulsyfikator	<b>NIEISTOTNY</b>
<b>Pantenol</b>	humektant, substancja łagodząca	<b>NIEWIELKI</b>
<b>Glikol propylenowy</b>	humektant, substancja konsystencjotwórcza	<b>TRUDNY DO OCENY***</b>
<b>Kokamidopropylobetaina</b>	substancja myjąca, detergent, stabilizator piany	<b>NIEWIELKI****</b>

Tabela 1. Najczęstsze hapteny w emolientach, produktach do kąpieli oraz mGKS, ich funkcja oraz potencjał uczulający (oceniano hapteny zawarte w EBS, Serii Zapachowej oraz Kosmetycznej) (50-64).

\*uwaga na reakcje krzyżowe z m.in. parafenyldiaminą

\*\*uwaga na reakcje krzyżowe z m.in. gentamycyną

\*\*\* trudny do oceny potencjał uczulający z uwagi na niejasny potencjał uczulający pochodnych samego alergenu oraz wchodzących w reakcje krzyżowe substancji

\*\*\*\* ryzyko uczulenia jest mniejsze jednak z uwagi na występowanie głównie w preparatach do kąpieli

## **2. Założenia i cele pracy**

Celem badań ujętych w rozprawie była:

1. ocena składu preparatów do pielęgnacji atopowego zapalenia skóry oraz zawartych w niej składników pod kątem ryzyka kontaktowego zapalenia skóry,
2. analiza preferencji pacjentów oraz ich rodziców podczas wyboru emolientu,
3. analiza ryzyka wynikającego z miejscowej sterydoterapii w kontekście możliwego alergicznego kontaktowego zapalenia skóry,
4. ocena przydatności klinicznej tzw. emolientów plus w postępowaniu u dzieci z atopowym zapaleniem skóry przy użyciu metody przeglądu systematycznego.

### 3. Publikacje

Na cykl publikacji składa się 6 prac o sumarycznym współczynniku wpływu **Impact Factor=26,193, MEiN=400:**

- 3.1. Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition IF 4,335, MEiN 40,
- 3.2. Contact allergens in topical corticosteroid vehicles in Poland: analysis of products composition IF 4,275, MEiN 40,
- 3.3. Contact haptens in emollients marketed in two European countries (Poland and Spain) IF 1,667, MEiN 40,
- 3.4. Patients' preferences of leave-on emollients: a survey on patients with atopic dermatitis IF 3,230, MEiN 70,
- 3.5. The use of probiotics and bacteria-derived preparations in topical treatment of atopic dermatitis - A systematic review IF 11,022, MEiN 140,
- 3.6. Haptens in bath and cleansing preparations used for atopic dermatitis: analysis of product composition IF 1,664, MEiN 70.

## Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition

Katarzyna Osinka, Agnieszka Karczmarz, Agnieszka Krauze and Wojciech Feleszko

*Department of Paediatric Respiratory Diseases and Allergy, The Medical University of Warsaw, 02-091, Warsaw, Poland*

doi:10.1111/cod.12604

**Key words:** allergic contact dermatitis; atopic dermatitis; biocides; cosmetics; fragrances; market survey.

The treatment of atopic dermatitis (AD) normally includes topical application of moisturizers and emollients

*Correspondence:* Wojciech Feleszko, Department of Paediatric Respiratory Diseases and Allergy, The Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury 63A, PL-02-091 Warsaw, Poland. Tel/Fax: +48 22 45 23 204. E-mail: wfeleszko@klinikny.pl

Conflicts of interest: There are no conflicts of interest to declare.

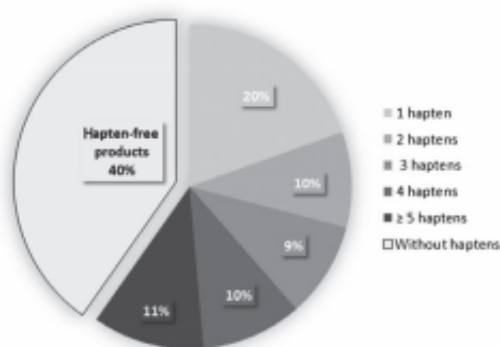
(1). Their liberal and frequent application results in reductions in inflammation and AD severity (1). Because of diminished skin barrier function, AD patients are at risk of developing contact sensitization (2). Even cosmetic products advertised as hypoallergenic were recently found to contain contact allergens (3). In this study, we systematically searched for sensitizing compounds present in moisturizers used in Poland, in order to estimate the chance of exposure of AD patients to contact sensitizers.

**Table 1.** Allergens from the European baseline series included in the analysis of the composition of emollients (n = 179), with number of specified allergens and relative frequency of occurrence

Cosmetic products containing contact allergens		
Allergen	Number	% of products
At least one paraben	<b>60</b>	<b>33.5</b>
Butylparaben	15	8.4
Ethylparaben	26	14.5
Isobutylparaben	8	4.5
Methylparaben	56	31.3
Propylparaben	51	28.5
Lanolin alcohols	<b>25</b>	<b>14.0</b>
Formaldehyde	–	–
At least one formaldehyde releaser	<b>26</b>	<b>14.5</b>
Diazolidinyl urea	9	5.0
DMDM hydantoin	10	5.6
Imidazolidinyl urea	7	3.9
Quaternium-15	–	–
At least one component of fragrance mix I	<b>10</b>	<b>5.6</b>
Cinnamyl alcohol	1	0.6
Cinnamal	1	0.6
Hydroxycitronellal	5	2.8
Amyl cinnamal	1	0.6
Geraniol	4	2.2
Eugenol	5	2.8
Isoeugenol	2	1.1
Evernia prunastri (oak moss extract)	–	–
MI or MCI/MI	<b>14</b>	<b>7.8</b>
MCI/MI	8	4.5
MI	6	3.3
At least one component of fragrance mix II	<b>9</b>	<b>5.0</b>
Citral	1	0.6
Citronellol	6	3.3
Coumarin	3	1.6
Farnesol	1	0.6
Hexyl-cinnamal	5	2.8
HICC	–	–
Parfum*	<b>49</b>	<b>27.4</b>

HICC hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde; MCI, methylchloroisothiazolinone; MI, methylisothiazolinone.

\*Undefined fragrance.

**Fig. 1.** Frequency of emollient products containing different numbers of haptens (based on the European baseline series).

## Methods

A systematic analysis of products (described as 'emollients' or 'products for the treatment of atopic dermatitis') was performed in 30 (of 150) most frequently browsed Polish online drugstores (according to <http://static.opineo.pl/press/dl/ranking-aptek-internetowych-2014-pelen-raport.pdf>, last accessed 4 March 2016). We analysed the ingredients of emollient products, on the basis of the International Nomenclature of Cosmetics Ingredients, and matched these with the 28 most common haptens listed in the European baseline series (EBS) for the diagnosis of contact dermatitis (4).

## Results

The list of products comprised 196 emollients available on the market in 2014. In 17 preparations (8.7%), the exact composition could not be determined. Among 179 products, only 72 did not contain any of the allergens considered. The remaining 107 emollients contained at least one of 28 allergens listed in the EBS (Table 1). The most abundant compounds were parabens, undefined fragrances, formaldehyde releasers, lanolin alcohol, methylisothiazolinone (MI) or methylchloroisothiazolinone (MCI)/MI, ingredients of fragrance mix I, and ingredients of fragrance mix II (see Table 1). A large number of the 179 products contained at least two different haptens included in the EBS (Fig. 1).

## Discussion

The present study provides evidence that a high number of pharmacy-derived emollient preparations contain potential contact sensitizers. This hazard had already been identified by other researchers, who pointed out the presence of 'problematic' ingredients, such as preservatives and fragrances, in almost 40% of emollient preparations available in pharmacies in Europe (5). Moreover, some products may contain two or even more allergens (Fig. 1), thereby increasing the allergenic potential of the product.

According to current knowledge, parabens (the most frequent haptens in our analysis; see Table 1) are not the main sources of sensitization in patients with allergic contact dermatitis, whereas MI, MCI/MI and formaldehyde releasers pose the highest risk for sensitization (6). All of these compounds are associated with an avoidable risk for the development of allergic contact dermatitis, particularly in children suffering from AD. In our opinion, efforts

should be made to better enforce full disclosure of information on potential sensitizers present in cosmetic products,

and to prevent long-lasting exposure of individuals with AD to haptens via their skin care products.

## References

- 1 Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG 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.
- 2 Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A et al. The association between contact sensitization and atopic disease by linkage of a clinical database and a nationwide patient registry. *Allergy* 2012; **67**: 1157–1164.
- 3 Hamann CR, Bernard S, Hamann D et al. Is there a risk using hypoallergenic cosmetic pediatric products in the United States? *J Allergy Clin Immunol* 2015; **135**: 1070–1071.
- 4 Uter W, Aberer W, Armario-Hita JC et al. Current patch test results with the European Baseline Series and extensions to it from the 'European Surveillance System on Contact Allergy' network, 2007–2008. *Contact Dermatitis* 2012; **67**: 9–19.
- 5 Kordus K, Spiewak R. Emollients from the pharmacy – a relief or a threat to patients with eczema? *Alergia Astma Immunologia* 2012; **17**: 147–153.
- 6 Lagrelus M, Wahlgren CF, Matura M et al. High prevalence of contact allergy in adolescence: results from the population-based BAMSE birth cohort. *Contact Dermatitis* 2016; **74**: 44–51.



# Contact allergens in topical corticosteroid vehicles: analysis of product composition

Karolina Dumycz, Katarzyna Osinka and Wojciech Feleszko

Department of Paediatric Respiratory Diseases and Allergy, The Medical University of Warsaw, 02-091, Warsaw, Poland

doi:10.1111/cod.12693

**Key words:** allergic contact dermatitis; contact allergens; topical corticosteroids.

Patients, especially those with atopic dermatitis, should avoid topical medications containing contact sensitizers, because chronic exposure to them increases the risk of allergic contact dermatitis and exacerbations of the skin condition (1).

## Methods

We generated a list of all topical corticosteroids available in Poland in 2015 (2) and described by the manufacturer as being 'for topical use on the skin'. For each product meeting the inclusion criteria, the list of ingredients was extracted from the package insert. Subsequently, the compounds were matched against the European baseline series of 28 contact allergens (3) and possible cross-reactors to these allergens. The study was limited to preparations sold in 2015 (sales data were kindly provided by Sequence HC Partners, Warsaw, Poland, in February 2016).

## Results

The study comprised 78 topical corticosteroids, among which 30 (38%) contained at least one allergen. The detailed analysis showed that there were five main allergens: neomycin in 6 (8%) and its cross-reactor gentamicin in 8 (10%) products, parabens in 11 (14%), lanolin alcohols in five (6%), clioquinol in three (4%), and

formaldehyde in one (1%). Patterns of allergen occurrence among different forms of steroids varied significantly. Creams were most likely to contain allergens [14 of 27 creams (52%)], whereas liquids in our sample were allergen-free.

## Discussion

Topical corticosteroids, like any other topical medications, may contain contact sensitizers, and may therefore contribute to the development of allergic contact dermatitis. We recently pointed out the increasing problem of the presence of potential contact allergens in cosmetic products and for the atopic skin (4); however, at present, no data are available on the occurrence of the most hazardous ingredients in topical corticosteroid vehicles available in Europe. Although our research comprises only products from the Polish market, one may assume, on the basis of the common EU legislation, that the same phenomenon might be found in all European countries. Allergic contact dermatitis caused by topical corticosteroid ingredients should be considered in patients who do not respond to the topical treatment or have a flare-up after the application of medication (5).

Our analysis showed that there is vast exposure to contact allergens in topical corticosteroids. Research to determine whether there is a real risk of allergic contact dermatitis caused by the components of topical corticosteroid preparations is needed.

## Acknowledgements

We kindly thank Mrs Anna Smaga and Sequence HC Partners Sp. z o.o. for providing sales data.

Correspondence: Wojciech Feleszko, Department of Paediatric Respiratory Diseases and Allergy, The Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury 63A, PL-02-091 Warsaw, Poland. Tel/Fax: +48 22 45 23 204. E-mail: wojciech.feleszko@wum.edu.pl

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest. Funding: There was no funding supporting this work.

## References

- 1 Kot M, Bogaczewicz J, Kręcis B, Woźniacka A. Contact hypersensitivity to haptens of the European standard series and corticosteroid series in the population of adolescents and adults with atopic dermatitis. *Dermatitis* 2014; **25**: 72–76.
- 2 Polish Department of Health. List of medical products cleared for sale in 2015. Warsaw, 13 March 2015. Available at: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2015/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf) (last accessed 4 February 2016).
- 3 Uter W, Aberer W, Armario-Hita J C et al. Current patch test results with the European baseline series and extensions to it from the 'European Surveillance System on Contact Allergy' network, 2007–2008. *Contact Dermatitis* 2012; **67**: 9–19.
- 4 Osinka K, Karczmarz A, Krauze A, Feleszko W. Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition. *Contact Dermatitis* 2016; **75**: 241–243.
- 5 Gonul M, Gul U. Detection of contact hypersensitivity to corticosteroids in allergic contact dermatitis patients who do not respond to topical corticosteroids. *Contact Dermatitis* 2005; **53**: 67–70.



## LETTER TO THE EDITOR



### Contact haptens in emollients marketed in two European countries (Poland and Spain)

#### Abstract

**Introduction and objectives:** Atopic dermatitis (AD) is the most common skin disease among pediatric patients, which affects up to 20% of children worldwide. Characterized by pruritus and eczema, it is also associated with improper skin barrier function and allergen sensitization. Here, we aimed to assess the presence of haptens in emollients marketed in two European countries: in Poland and Spain, as, firstly, these products are considered to be AD's basic therapy, and, secondly, frequent application of potent sensitizers on atopic skin may result in contact dermatitis.

**Materials and methods:** We systematically searched for moisturizers explicitly described as "Atopic skin care" products in the most frequently visited online pharmacies in Poland and Spain.

Subsequently, we created a database of all products and compared their composition with 139 contact haptens listed in the European Baseline Series (EBS), Fragrance and Cosmetic Series.

**Results:** As of December 2018, our list comprised 159 and 111 emollients available on the Polish and Spanish markets, respectively. There were no ingredients listed in 28 (17.5%) products in Poland and 24 (21.6%) in Spain. Only 23 (17.5%) and 13 (14.8%) products were hapten free. The pattern of most common haptens was similar in both countries, including phenoxyethanol, tocopherol and tocopheryl acetate, undefined parfum in Poland and tocopherol, phenoxyethanol, tocopheryl acetate and undefined parfum in Spain.

**Conclusions:** This study shows that a vast majority of products taken into consideration contain at least one potential contact hapten. These findings indicate a need for patient education about potentially allergenic ingredients and stronger cooperation between academia and cosmetic manufacturers.

© 2020 SEICAP. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Introduction

Atopic dermatitis (AD), the pathophysiology of which is yet to be entirely understood, is a common chronic inflammatory skin disease, which often begins in infancy and affects up to 20% of children worldwide. It is associated with improper skin barrier function and increased skin absorption facilitating allergen permeation and sensitization.<sup>1</sup>

The available data on the connection between contact sensitization and atopic dermatitis is still inconclusive. However, several reviews indicate that children with AD may be at higher risk of developing contact sensitization, especially

to fragrances, preservatives, and other components of skin care products.<sup>2–5</sup>

#### Methods

The five most frequently visited online pharmacies were identified by using Website traffic tools: Gemius report about the most searched on-line drugstores in Poland in 2017: <https://www.gemius.pl/wszystkie-artykuly-aktualnosci/leki-sprawdzamy-w-sieci-kupujemy-tradycyjnie.html>, and the most popular pharmacies as stated on the website:

<https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.04.002>

0301-0546/© 2020 SEICAP. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

<https://www.esdemarketing.com/mejores-farmacias-online> in Spain (listed in Appendix 1, on-line repository materials). Subsequently, we systematically screened the most frequently visited online pharmacies for emollients and moisturizers indicated for atopic eczema section or using "atopic" as a keyword in a pharmacy-page search. Then we cross-checked whether all the products found were marketed by their producers for atopic skincare on their official websites. To evaluate the frequency of allergenic haptens, we compared their composition based on the International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI) with 139 contact allergens listed in the European Baseline Series, the Fragrance Series and the Cosmetic Series (listed in Appendix 2). Because of commonly used fragrance ingredients in emollient, the "undefined parfum" category was added to our study.

## Results

As of December 2018, our list comprised 159 and 111 emollients available on the Polish and Spanish markets, respectively. Ingredients could not be determined in 28 (17.6%) products in Poland and in 24 (21.6%) in Spain (INCI composition neither available on the internet nor upon mailing to manufacturers). Only 17.5% ( $n=23$ ) products in Poland and 14% ( $n=13$ ) in Spain were devoid of the haptens listed in the European Baseline Series, the Fragrance Series and the Cosmetic Series, while the remaining emollients contained at least one contact allergen, with the maximum number of 12 and 14 haptens. The average was 3.5 and 3.6 different haptens per product in Poland and Spain respectively (Fig. 1). The pattern of the most common haptens was similar in both countries, with: phenoxyethanol (32.8%), tocopherol (32.1%) and tocopheryl acetate (29.0%), undefined parfum (21.4%), cethyl alcohol (18.3%), propylene glycol (17.5%) in Poland; and tocopherol (44.8%), phenoxyethanol and tocopheryl acetate (both in 37.9% of emollients), undefined parfum (35.6%), cethyl alcohol (32.2%), propylene glycol and ethylhexylglycerin (both in 18.4% of products) in Spain (Fig. 2 and Table 1).

## Discussion

Allergic Contact Dermatitis (ACD) is not uncommon among children, and according to the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force on Allergic Contact Dermatitis in Children its prevalence appears to be on the rise.<sup>6</sup> In the pediatric population, the most frequent sensitizers are metals, fragrances, and preservatives.<sup>3</sup> It is still debated whether children with atopic dermatitis are at higher risk of developing contact allergy. However, recent studies indicate that they might be more susceptible to ACD development caused by their skincare products and allergens such as fragrance mix I, peruvian balsam, and lanolin alcohol.<sup>2,7,8</sup>

This study shows that a vast majority of emollients indicated for the treatment of atopic dermatitis contain at least one potential contact allergen listed in the European Baseline Series, the Cosmetics and the Fragrance Series (Appendix 2). Even though tocopherol (32.1% and 44.8%), phenoxyethanol (32.8% and 37.9%), and tocopheryl acetate (29.0% and 37.9%) were the most frequently found allergens

in all products in both countries, they seem to be of little consequence in ACD in children.<sup>9,10</sup> However, another commonly identified sensitizer, propylene glycol, found in 17.5% and 18.4% of emollients in Poland and Spain, respectively, might be an easily irritating hapten responsible for toxic reactions in children under two years of age, according to European Guidelines for the treatment of atopic eczema.<sup>11</sup>

According to a recent report by Lubbes et al., fragrances are among the five most frequent sensitizers in the pediatric population and that children with AD react more often to fragrances (such as fragrance mix I and myroxylon pereirae).<sup>4</sup> Similarly, a study by Thyssen et al. reported a higher prevalence of contact allergy to fragrances among children with mild to moderate AD, with contradicting results for children with severe AD.<sup>5</sup>

In our study, there were 17 (18 with undefined parfum) different fragrances in 108 emollients in Poland and 75 in Spain (Fig. 2). Fragrance mix I was found in 4.64% and 12% of emollients in Poland and Spain, respectively, whereas myroxylon pereirae was not included in the tested series.

Benzyl alcohol and linalool were the fragrance haptens most frequently found in both countries (Table 1). In a recent retrospective study, Kreft and Geier have shown that benzyl alcohol rarely causes ACD.<sup>12</sup> However, linalool was recognized as a frequent sensitizer among the US population.<sup>13</sup> Similarly, in a study conducted in Spain, a primary oxidation product of linalool – linalool hydroperoxides – was found to be a frequent cause of contact allergy to fragrances.<sup>14</sup> Limonene was another common allergen mentioned in both studies. While in Poland it was not present in any of the products, in Spain it could be found in 4% of emollients. It is worth mentioning that neither linalool nor limonene are included in the European Baseline Series. Therefore, in suspected contact allergy, it should be of high importance to extend the search for culprit allergens using the Fragrance Series.

'Undefined parfum' was the most prevalent fragrance ingredient in both countries, and occurred in 25.9% and 41.33% of emollients in Poland and Spain, respectively. By definition, 'undefined parfum' is a mix of fragrances that are not listed as potential haptens. However, this does not necessarily mean that its potential allergenicity can be dismissed. Hence, the risk of contact allergy should be further investigated.

To the best of our knowledge, the prevalence of contact allergy to allergens listed in the Fragrance Series has yet to be comparatively analyzed between an AD cohort and a non-AD control group. Therefore, one cannot dismiss a concept – that there are indeed more patients with AD – who also suffer from ACD at the same time.

Furthermore, two reviews, by Simonsen et al. and Lubbes et al. suggest that lanolin alcohol is found more frequently as a potential sensitizer in children with AD than in children without atopic dermatitis.<sup>3,4</sup> On the Spanish market, no emollients containing lanolin nor lanolin alcohol were detected, whereas, on the Polish market, lanolin alcohol (lanolin derivative) was present in three products, whereas lanolin was in 13 another emollients, indicating the need to check the composition of the purchased product in this respect.

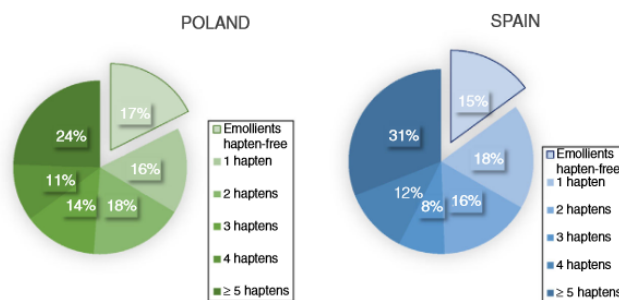


Figure 1 Percentages of products containing haptens in Poland and Spain.

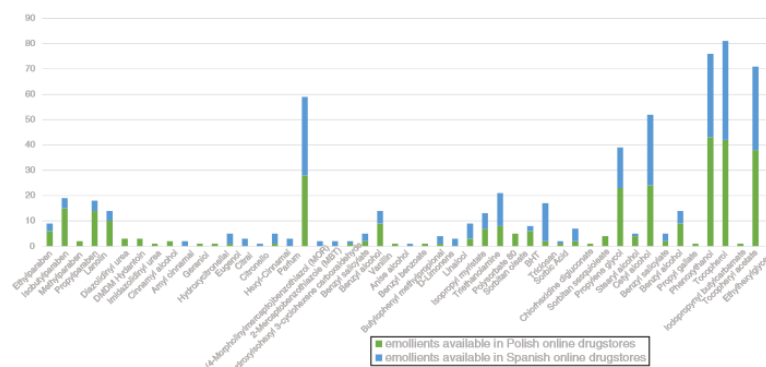


Figure 2 Frequency of haptens from the European Baseline Series, Cosmetic and Fragrance Series in emollients available in Polish and Spanish online drugstores.

Table 1 The prevalence of different fragrance haptens in emollients available in Polish and Spanish online drugstores.

Fragrance haptens present in emollients	Poland		Spain	
	n	% of emollients	n	% of emollients
Parfum	28	25.93%	31	41.33%
Benzyl alcohol	9	8.33%	5	6.67%
Linalool	3	2.78%	6	8.00%
Benzyl salicylate	2	1.85%	3	4.00%
Amyl cinnamal	1	0.93%	0	0.00%
Benzyl benzoate	1	0.93%	0	0.00%
Butylphenyl methylpropional	1	0.93%	3	4.00%
Vanillin	1	0.93%	0	0.00%
Citronellol	1	0.93%	3	4.00%
Eugenol	1	0.93%	3	4.00%
Geraniol	1	0.93%	4	5.33%
Hydroxycitronellal	1	0.93%	0	0.00%
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde	1	0.93%	1	1.33%
Anise alcohol	0	0.00%	1	1.33%
Cinnamyl alcohol	0	0.00%	2	2.67%
Citral	0	0.00%	1	1.33%
o-Limonene	0	0.00%	3	4.00%
Hexyl-cinnamal	0	0.00%	3	4.00%



The results of our research are in accordance with the data presented in a few previous studies. In our previous papers, we have shown that around 60% of products designed for AD contain incipients listed in the European Baseline Series, and 85% of "hypoallergenic" products destined for infants and neonates also contained haptens.<sup>15,16</sup> Similarly, in the US, Hamman et al. reported that 89% of the skin products labeled as "hypoallergenic" contained haptens.<sup>17</sup>

There are several limitations to this study. Firstly, we have analyzed cosmetic compounds without evaluating skin reactions to every single hapten. In order to evaluate the impact of the most common haptens found in emollients, a comprehensive clinical study is needed. Secondly, the European Baseline Series, the Fragrance, and the Cosmetics Series are lists of the most popular haptens. Hence, they do not comprise all sensitizing substances. Thirdly, the search was narrowed to the internet, which precludes emollients from smaller and less known producers from our list. Moreover, the list of ingredients presented according to the International Nomenclature of Cosmetic Ingredients (INCI) was not always available on both the pharmacy and the producer websites and only a few producers replied upon request and provided us with the full ingredients list. Consequently, some emollients, potentially containing more haptens, were not included in our list. Nevertheless, the emollients that are included are the most popular and readily available on the market.

Last but not least, the list was created for two European countries only, and although there are only minor differences between them, our results might not apply to other European markets.

This is the first study targeted to compare available emollients in different European countries. In future studies, a patient-oriented analysis could be performed to determine whether hapten-deprived emollients would be associated with a lower risk of sensitization in patients with atopic dermatitis.

## Conclusion

These findings point out the need for patient education on potentially allergenic ingredients. The presence of multiple fragrance ingredients in emollients should raise concerns, considering that those components might not have any other function than to entice potential customers. Moreover, it is vital to effectively co-operate with the cosmetic industry on current trends and needs in manufacturing cosmetics designed for atopic skin. Strengthened cooperation between academia and cosmetic manufacturers would help to design further studies on potential sensitizers in skincare products as risk factors in ACD.

## Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## Conflicts of interest

None declared.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at [doi:10.1016/j.aller.2020.04.002](https://doi.org/10.1016/j.aller.2020.04.002).

## References

- Halling-Overgaard AS, Kezic S, Jakasa I, Engebretsen KA, Maibach H, Thyssen JP. Skin absorption through atopic dermatitis skin: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2017;177:84–106.
- Lagrelus M, Wahlgren CF. Atopic dermatitis at preschool age and contact allergy in adolescence: a population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2019;180:782–9.
- Simonsen AB, Johansen JD, Deleuran M, Mortz CG, Sommerlund M. Contact allergy in children with atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2017;177:395–405.
- Lubbes S, Rustemeyer T, Sillevius Smitt JH, Schuttelaar ML, Middelkamp-Hup MA. Contact sensitization in Dutch children and adolescents with and without atopic dermatitis – a retrospective analysis. *Contact Dermatitis.* 2017;76:151–9.
- Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menne T, Engkilde K. The association between contact sensitization and atopic disease by linkage of a clinical database and a nationwide patient registry. *Allergy.* 2012;67:1157–64.
- de Waard-van der Spek FB, Andersen KE, Darsow U, Mortz CG, Orton D, Worm M, et al. Allergic contact dermatitis in children: which factors are relevant? (review of the literature). *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:321–9.
- Mailhol C, Lauwers-Cances V, Rance 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;64:801–6.
- Herro EM, Matiz C, Sullivan K, Hamann C, Jacob SE. Frequency of contact allergens in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2011;4:39–41.
- Adams AK, Connolly SM. Allergic contact dermatitis from vitamin E: the experience at Mayo Clinic Arizona, 1987 to 2007. *Dermatitis.* 2010;21:199–202.
- Schnuch A, Mildau G, Kratz EM, Uter W. Risk of sensitization to preservatives estimated on the basis of patch test data and exposure, according to a sample of 3541 leave-on products. *Contact Dermatitis.* 2011;65:167–74.
- 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;32:657–82.
- Kreft B, Geier J. Preservative allergy: an enduring issue. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete;* 2019.
- Nath NS, Liu B, Green C, Atwater AR. Contact allergy to hydroperoxides of linalool and  $\delta$ -limonene in a US population. *Dermatitis.* 2017;28:313–6.
- Deza G, Garcia-Bravo B, Silvestre JF, Pastor-Nieto MA, Gonzalez-Perez R, Heras-Mendoza F, et al. Contact sensitization to limonene and linalool hydroperoxides in Spain: a GEIDAC\* prospective study. *Contact Dermatitis.* 2017;76:74–80.
- Osinka K, Karczmarz A, Krauze A, Feleszko W. Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition. *Contact Dermatitis.* 2016;75:241–3.

16. Dumycz K, Kunkiel K, Feleszko W. Cosmetics for neonates and infants: haptens in products' composition. *Clin Trans Allergy*. 2019;9:15.
17. Hamann CR, Bernard S, Hamann D, Hansen R, Thyssen JP. Is there a risk using hypoallergenic cosmetic pediatric products in the United States? *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1070–1.

K. Kunkiel, M. Sojewska, W. Feleszko\*

*Department of Pediatric Respiratory Diseases and Allergy,  
The Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury 63A,  
PL-02-091 Warsaw, Poland*

\*Corresponding author.

*E-mail address:* [wojciech.feleszko@wum.edu.pl](mailto:wojciech.feleszko@wum.edu.pl)  
(W. Feleszko).

## Patients' preferences of leave-on emollients: a survey on patients with atopic dermatitis

### Introduction

To the editor,

Atopic dermatitis (AD) is a common, chronic disease with complex etiology affecting approximately up to 20% of children and skin barrier dysfunction plays a pivotal role in its pathogenesis leading to transepidermal water loss (1). Emollients maintain skin hydration by providing an occlusive barrier and reducing evaporation. This need has created a growing market of dermo-cosmetics and a wide choice of emollients for atopic skin (2). Most of the existing guidelines strongly recommend using leave-on emollients as first-line therapy and it is well known that about 250–500 g of emollients should be applied directly to the skin of an adult AD patient each week (3).

The selection of the best emollient is usually based on 'trial and error' but it is reported as parents' bad experience (4). Moreover, it poses a challenge to patients and clinicians because there is currently no evidence that one single emollient is the best option for an individual (2). Additional information is needed to choose the most adequate moisturizer.

### Materials and methods

The primary objective of our study was to evaluate the factors that influence AD patient's preference while purchasing emollients. We carried out two consecutive surveys among parents of children with AD. Survey A was a telephone survey among parents on AD patients (aged 1–18 years, median age 3, average age 4<sup>6</sup>/12) hospitalized in our department between January and December 2017 (see [Supplementary Table S1](#)) and Survey B, an extended on-line study, performed among members of an opt-in Facebook-based Support Group for Parents of Children with AD (<https://www.facebook.com/groups/ZapalenieAtopoweSkory>) with ca 35 thousand participants. The sample size was calculated for a representative group for the population of patients with AD in the country (ca. 1.5 million patients) (5) by using a sample size calculator assuming 5% margin of error, 85% of confidence level and 50% response distribution (<https://www.surveymonkey.com/mp/sample-size-calculator>, SurveyMonkey Europe UC, Dublin, Ireland) and was 208. In total, 215 respondents completed Survey B.

Both surveys consisted of 19 questions (see [Supplementary Appendix S1](#)), and were entirely anonymous and voluntary and conducted in spring 2018. Parents of children were asked for the importance of the different factors that impact on buying decisions of emollients in the Lickert's scale (1-not at all important, 2-somewhat important, 3-moderately important, 4-important, 5-very important). The results of the surveys were analyzed using descriptive statistics.

### Results

We analyzed 12 different features of products, 3 different types of recommendations and preferred types of emollient packaging (Figures 1–3). Most of our responders indicate personal tailoring of emollients to the skin as particularly important (for 91% it was—important and very important).

Interestingly, other important features of emollient composition are important and very important for AD patients: lack of preservatives and allergens (82%), hydrating activity (67%), presence of vitamins and probiotics (61%) as well as plant-derived ingredients (51%), and greasiness (51%). Surprisingly, neither color (91%) scent (81%), storage conditions (48%), nor shelf-life (43%) were regarded as important (Figure 1).

Responders regarded physicians as the most trustful source of recommendation for an emollient selection (54% of positive answers). Contrary to this, advertisements found on the Internet and TV were considered somewhat or not important (61%) (Figure 2). What is more, the majority of respondents (74%) prefer a bottle with a pump as an application tool (Figure 3).

### Discussion

This study provides us with significant information about the patient's preferences while selecting moisturizers for children with AD, indicating a need for more personalized topical care (emollients 'tailored to skin'). Patients and their children prefer to be instructed by physicians for emollient selection, as the most trustful source of recommendation.

A vast majority of responders selected allergens- and preservatives-deprived emollients. There is a growing awareness of AD patients and their parents about harmful, redundant ingredients in moisturizers as well as the risks of contact sensitization.

Two other studies report patient preferences related to the use of emollient preparations in the topical treatment of AD (4,6). Santer et al. in their study showed varied carers' views about the use of leave-on emollients but highlighted that the correct emollient is the one that is acceptable and used by patients. The methodology of this study was based on an interview with open questions, the interviewee was encouraged to speak freely but, in this case, results were hard to assess (4). Whereas Shuai et al. conducted the list of best-selling general body moisturizers and assess parents' choices based on different features of emollients (price, ingredients, vehicle type, etc.) (6).

Our study has several strengths. A key strength is the number of responders, altogether 250 participants versus 54 interviews in the study by Santer, that allows us to reliably define patient's views and preferences. Secondly, the variety in the patient's age, disease duration, the level of experience, allowed us to gather opinions of diversified population members, as well as to receive responses that mirror the daily practice of real AD patients.



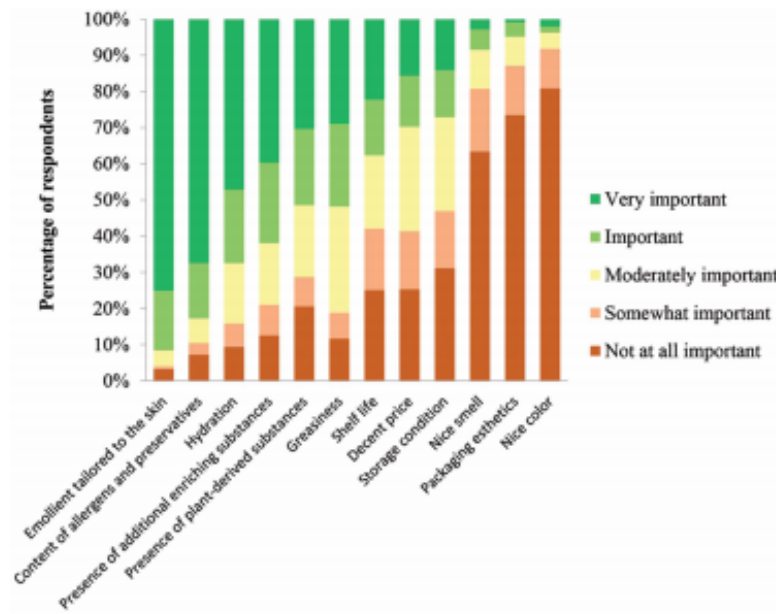


Figure 1. Factors influencing emollient choices.

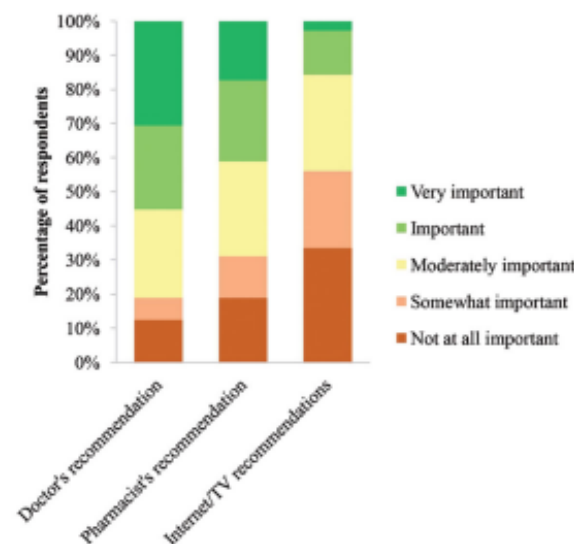


Figure 2. Source of recommendations influencing parents' choice of decision of emollients.

We are also aware of the limitations of our study that are common to survey studies. While distributing the surveys by social media was very quick and allowed us to reach a large number of potential responders from many different countries, there was no way to verify the responder's experience with AD. Additionally, this study does not include a completely random sample of parents or patients, due to the methodology used (telephone and social network), so only parents and older children who are familiar with the technology could participate. Additionally, the survey was entirely opt-in, so there exists a

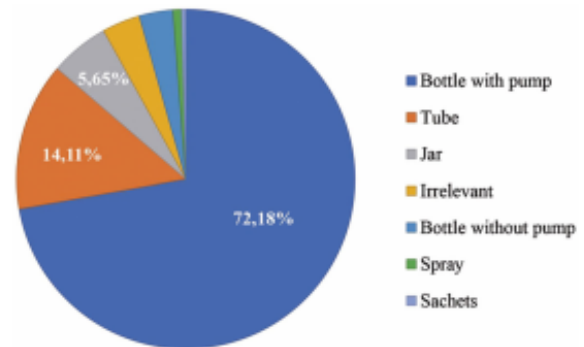


Figure 3. Parents' preferences regarding emollient packaging.

possibility of voluntary bias which constitutes another obvious limitation of this study. Furthermore, the study population was a convenience sample recruited also from an opt-in Facebook group and is not necessarily representative of the broader population of patients or parents of children with AD. Because patients were recruited, among others, through social media, it does not contain patient full demographic information (see demographic informations about participants of Survey A in [Supplementary Table S1](#)), therefore, it is not possible to determine the extent to which patients who completed the survey may differ from those who attend specialist allergy services.

Our findings support Kam Lun Hon's et al. results that physicians play a pivotal role in the selection of the best emollient. In another study by the same researchers, the authors revealed that the ideal moisturizer for the majority should be nonfragrant, white, or transparent cream that we acknowledged in our survey (2,7).

To which extent demographic and clinical patterns of patients may affect consumers' choice remains an interesting and necessary follow-up of this study.

### Conclusions

In the view of an overwhelming variety of products designed to the management of the atopic skin, the more personalized approach with choosing an emollient remains a challenge. It should be emphasized, that patients prefer products that are deprived of preservatives and allergens, have better cosmetic features and greater patient acceptability. This research indicates that the future recommendations for the management of AD should consider the use of hapten-free emollients as one of the milestones on the way to the best emollient individually tailored to the patient's skin.

### Author contributions

All named authors (KK, MN, AN, AZK, WF) meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for this version to be published.

### Disclosure statement

Katarzyna Kunkiel, Agata Natkańska, Monika Nędzi, Anna Zawadzka-Krajewska and Wojciech Feleszko declare that they have no conflict of interest.

### Data availability statement

All data generated or analyzed during this study are included in this published article/as [supplementary information](#) files.

### References

1. Avena-Woods C. Overview of atopic dermatitis. *Am J Manag Care*. 2017;23(8 Suppl):S115–S123.
2. Hon KL, Kung JSC, Ng WGG, et al. Emollient treatment of atopic dermatitis: latest evidence and clinical considerations. *Drugs Context*. 2018;7:212530.
3. Ng JP, Liew HM, Ang SB. Use of emollients in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):854–857.
4. Santer M, Muller I, Yardley L, et al. Parents' and carers' views about emollients for childhood eczema: qualitative interview study. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011887.
5. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study. *J Dermatol*. 2015;42(2):140–147.
6. Xu S, Kwa M, Lohman ME, et al. Consumer preferences, product characteristics, and potentially allergenic ingredients in best-selling moisturizers. *JAMA Dermatol*. 2017;153(11):1099–1105.
7. Hon KL, Wang SS, Pong NH, et al. The ideal moisturizer: a survey of parental expectations and practice in childhood-onset eczema. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(1):7–12.

Katarzyna Kunkiel, Agata Natkańska, Monika Nędzi, Anna Zawadzka-Krajewska and Wojciech Feleszko  
*Department of Pediatric Pulmonology and Allergy, The Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland*  
 [wojciech.feleszko@wum.edu.pl](mailto:wojciech.feleszko@wum.edu.pl)

Received 5 May 2020; accepted 14 May 2020

© 2020 Taylor & Francis Group, LLC

### The use of probiotics and bacteria-derived preparations in topical treatment of atopic dermatitis—A systematic review



Dominika Ambrożej, MD, Katarzyna Kunkiel, MD, Karolina Dumyecz, MD, and Wojciech Feleszko, MD, PhD

#### Clinical Implications

- Preliminary studies suggest emollients containing probiotics and bacteria-derived preparations are safe alternative to skin care products in atopic dermatitis, aiming to restore imbalanced skin microbiota. However, well-designed clinical trials are needed to establish the efficacy of topical probiotics on disease severity.

Atopic dermatitis (AD) is a highly widespread inflammatory skin disease affecting 5% to 20% of the population, associated with reduced quality of life, increased health care expenditures, and increased risk of developing other allergic diseases. The pathologic chain of phenomena in AD starts with (1) impaired skin barrier function, through (2) decreased bacterial diversity of the skin, and (3) susceptibility to skin infections (including *Staphylococcus aureus* predominance and colonization), toward (4) immune dysregulation.<sup>1</sup>

Microbial pathogens, including *S aureus*, *Candida*, and *Trichophyton*, promote the flares of AD, creating local injury and inflammation, and contributing to systemic allergic responses.<sup>2</sup> Nearly all patients with AD are colonized by *S aureus*. However, topical antibiotics have failed to show benefit and are not recommended by any consensus management guidelines.

Recent evidence suggests that commensal coagulase-negative staphylococci produce peptides capable of preventing *S aureus*-mediated epithelial damage and skin inflammation.<sup>2</sup> These preclinical observations on the quorum sensing between bacteria species on the skin generated a hypothesis that interventions targeting the microbiome could offer a promising, safe, and attractive approach to the topical add-on treatment in patients with AD.

The efficacy and safety of topical probiotic treatment of AD was assessed in several clinical trials, and this systematic review provides an evaluation of the available data and quality of conducted interventions.

The study followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines and was registered in the National Institute for Health Research's PROSPERO (CRD42019119198).

With the search aid of an experienced medical librarian, we retrieved studies from PubMed, Embase, and the Cochrane's Library databases from inception to November 22, 2019. The details on study design, eligibility criteria, risk of bias assessment, and search terms are presented in this article's Online Repository at [www.jaci-inpractice.org](http://www.jaci-inpractice.org) (see the Methods section in this article's Online Repository at [www.jaci-inpractice.org](http://www.jaci-inpractice.org)).

A qualitative data synthesis of the findings was expected from the protocol stage as a consequence of an anticipated high rate of heterogeneity in terms of study design, intervention, and outcome reporting, leaving any relevant attempt at meta-analysis unfeasible.

Our search found 438 articles; after removing duplicates (n = 46), we identified 392 unique citations. The additional hand-search of literature located 3 eligible studies. The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses flow chart is shown in Figure E1 in this article's Online Repository at [www.jaci-inpractice.org](http://www.jaci-inpractice.org).

The screening of titles and abstracts excluded 361 articles, rendering 34 trials to full-text assessment. The analysis of the selected articles resulted in including 7 studies, 4 randomized controlled trials and 3 nonrandomized controlled trials (Table 1). All the trials engaged various inclusion criteria and interventions, precluding any quantitative synthesis of the study findings, as anticipated.

There were 7 different bacterial strains used in these interventions: *Lactobacillus johnsonii*, *Roseomonas mucosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Lactobacillus sakei*, *Vitreoscilla filiformis*, and *Streptococcus thermophilus*.

Exclusively 1 probiotic has been assessed by more than 1 trial, *Vitreoscilla filiformis*, both conducted by Guéniche et al.<sup>4,5</sup> Only 2 studies were placebo-controlled.<sup>3,5</sup>

The addition of living bacteria (2 trials) or bacterial components (lysates, 5 trials) have demonstrated an objective clinical improvement as assessed with SCORing Atopic Dermatitis (4 studies), transepidermal water loss (3 studies), or the number of *S aureus* colony-forming units (2 studies). Other tools of subjective evaluation have also been reported.

None of the studies reported any serious adverse event or treatment complications. In 2 trials,<sup>4,6</sup> minor short-lasting side effects were noted such as pricking, burning (23%<sup>4</sup> or 11%<sup>6</sup>), and dryness (7%<sup>4</sup>). Nevertheless, these sensations were likely to be related to the vehicle, because they appeared in both sides with comparable intensity.<sup>4</sup>

The modern conception of the relationships between human health and body's microbiomes has expanded far beyond the original hygiene hypothesis. Living bacteria, as well as their products, have already been successfully applied as add-on therapy in various clinical situations. To date, there are numerous systematic reviews published on preventive and/or therapeutic oral application of probiotics in AD, showing no or negligible effects.<sup>10</sup>

Herein, we reviewed data from clinical trials reporting that emollients supplemented with living bacteria or their lysates demonstrate significant benefit as compared with placebo in patients with AD. However, several issues have arisen during the assessment.

Importantly, there was considerable heterogeneity among bacterial strains used, study individuals, and participating groups, including age and sex discrepancies, limiting interpretation of the results. This diversity acquires particular significance concerning possible phenotypes in AD (eg, older compared with younger patients). Furthermore, we cannot exclude the minimal effectiveness indicated by most of the studies attributable to more attention paid to the skin care by participants.



TABLE I. Characteristics of the included trials

Study ID and country	Study design	Study aim	Participants recruited	Intervention	Outcome measure(s)	Results	Confounding factor(s)	Beneficial effect(s)	Adverse effects	Additional information
Di Marzio et al. <sup>3</sup> 2003 Italy	Open-label, split-body, placebo-controlled trial	Evaluation of efficacy of cream containing lyophilized, sonicated <i>Streptococcus thermophilus</i> on ceramides level on the skin of individuals with AD and AD severity	11 patients (age, 18–24 y; mean age, 20.3 ± 1.8 y)	Application of the vehicle on the forearm and on the contralateral forearm twice daily for 2 wk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORAD evaluated at the beginning of the treatment</li> <li>• Pruritus, erythema, scaling, and vesiculation evaluated using a score system: absent (score 0), slight (score 1), moderate (score 2), or severe (score 3)</li> <li>• Stratum corneum ceramides level</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvement in pruritus (<math>P &lt; .001</math>), erythema (<math>P &lt; .001</math>), and scaling (<math>P = .003</math>) vs baseline</li> <li>• Increase in stratum corneum ceramide level vs baseline (<math>P = .002</math>)</li> </ul>	All patients receiving placebo interrupted treatment within 4–5 d	Yes	No	No precise information on interruption of placebo treatment. It is unknown whether patients switched into <i>S thermophilus</i> cream or stopped any treatment. Outcome assessors were blinded to the intervention (data obtained from the authors). The authors have not shown the overall final SCORAD index of the patients in the AD group.
Guéniche et al. <sup>4</sup> 2006 France	Randomized, double-blind, split-body, vehicle-controlled trial	Evaluation of efficacy and safety of a 5% <i>Vitrocella filiformis</i> extract—containing ointment in patients with AD	13 patients (age, ≥14 y; mean age, 35.7 ± 16.5 y)	Application of the vehicle on the corresponding lesions on the contralateral side of the body twice daily for 4 wk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mEASI (including pruritus severity index, EASI, the affected body surface area)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvement in mEASI in <i>V filiformis</i>-treated side with a 42.9% decrease vs 24.8% in vehicle-treated side (<math>P = .008</math>)</li> <li>• Significant decrease in EASI index (<math>P = .012</math>)</li> <li>• The level of pruritus was significantly decreased in the <i>V filiformis</i>-treated side (<math>P = .046</math>)</li> </ul>	Sex distribution (8 females and 5 males)	Yes	Mild	The most common adverse events were short-lasting pricking and burning sensations (23%), likely to be related to the vehicle. No significant difference in pruritus was observed at day 14, nor the affected body surface area at any assessment time.

(continued)

TABLE 1. (Continued)

Study ID and country	Study design	Study aim	Participants recruited	Intervention	Outcome measure(s)	Results	Confounding factor(s)	Beneficial effect(s)	Adverse effects	Additional information
Guéhenche et al, <sup>5</sup> 2008 France	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Evaluation of a cream containing a 5% lysate of <i>V filiformis</i> in patients with AD	75 patients (age, 6-70 y)	Application of either the <i>V filiformis</i> cream 5% or placebo cream daily for 30 d	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORAD (including pruritus)</li> <li>• Sleep loss</li> <li>• TEWL</li> <li>• Skin microflora</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compared with placebo: decreased SCORAD (<math>P = .0044</math>) and pruritus (<math>P = .0174</math>).</li> <li>• Active cream: significantly decreased loss of sleep from day 0 to day 29 (<math>P = .0074</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sex disproportion (56 females and 19 males)</li> <li>• Age disproportion (6-70 y)</li> <li>• Uncertainties about the methodology of the study</li> </ul>	Yes	No	No significant difference in TEWL decrease between groups during the course of the study. The number of patients with pathogenic bacterial colonization was very low and the favorable changes in skin colonization did not reach a statistical significance. Trial registered at <a href="http://ClinicalTrials.gov">ClinicalTrials.gov</a> (NCT00509535).
Park et al, <sup>6</sup> 2014 South Korea	Randomized, double-blind, split-body, placebo-controlled trial	Evaluation of efficacy of emollient containing <i>Lactobacillus sakei probio 65</i> in patients with AD	28 patients (age 3-37 y; mean age, 14.2 y)	Application of the emollient containing <i>L. sakei probio 65</i> on one side of the body, while the other side was treated with the control emollient, twice daily for 4 wk	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IGA</li> <li>• Pruritus</li> <li>• TEWL</li> <li>• Skin capacitance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistically significant improvement in: Pruritus (<math>P = .006</math>), TEWL (<math>P = .007</math>), Skin capacitance (<math>P = .001</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concomitant treatment with topical corticosteroids in most cases</li> <li>• Sex disproportion (20 males and 10 females)</li> <li>• Age disproportion (3-37 y)</li> </ul>	Yes	Mild	Three patients (11%) experienced mild application-site reactions such as burning and stinging, which resolved within 3 d. Improvement in IGA did not meet statistical significance ( $P = .366$ ). Two patients were lost to follow-up (the trial started with 30 people).

<p>Nakatsuji et al.,<sup>17</sup> 2017 USA</p>	<p>Randomized, double-blind trial, split-body, vehicle-controlled trial</p> <p>Evaluation of capacity of commensal staphylococci (<i>S epidermidis</i> and <i>S hominis</i>) cultivated from human skin to inhibit <i>S aureus</i> on AD skin</p>	<p>9 adult patients (who were <i>S aureus</i> culture positive) (mean age, 28.89 ± 13.61 y)</p> <p>9 adult patients (who were <i>S aureus</i> culture positive) (mean age, 28.89 ± 13.61 y)</p>	<p>• <i>S aureus</i> CFU</p> <p>• Significant decrease in <i>S aureus</i> abundance compared with vehicle (P = .0402), no differences between vehicle alone and untreated patients</p>	<p>• <i>S aureus</i> abundance was measured only once, after 24 h of application</p> <p>• Sex disproportion (14 males and 7 females)</p>	<p>Not applicable</p> <p>No measures considering AD severity were made. Trial registered at ClinicalTrials.gov (NCT01959113).</p>
<p>Blanchet-Reibore et al.,<sup>18</sup> 2017 Germany</p>	<p>Open-label trial (uncontrolled before-after study)</p> <p>Evaluation of efficacy and safety of a lotion containing a heat-treated <i>Lactobacillus johnsonii</i> NCC 533, (HT L41) on <i>S aureus</i> colonization in patients with AD</p>	<p>21 patients (who were <i>S aureus</i> culture positive)</p> <p>21 patients (who were <i>S aureus</i> culture positive)</p>	<p>• SCORAD</p> <p>• <i>S aureus</i> CFU</p> <p>• Skin microbiota composition</p> <p>• Significant decrease in mean SCORAD values (P = .012)</p> <p>• Significant decrease in <i>S aureus</i> abundance of the treated target lesions compared with contralateral lesions not treated with HT L41 lotion (P &lt; .05)</p> <p>• A noticeable reduction was observed only in the proportion of the <i>Staphylococcaceae</i> family</p>	<p>• Application of 0.3% HT L41 lotion on the target lesion twice daily for 21 ± 1 d. The contralateral lesion was either untreated or treated with the patient's usual moisturizer</p> <p>• Significant decrease in mean SCORAD values (P = .012)</p> <p>• Significant decrease in <i>S aureus</i> abundance of the treated target lesions compared with contralateral lesions not treated with HT L41 lotion (P &lt; .05)</p> <p>• A noticeable reduction was observed only in the proportion of the <i>Staphylococcaceae</i> family</p>	<p>High <i>S aureus</i> skin load at the time of lotion application was found to be a predictive factor of the microbiological response. The trial started with 31 patients, 10 were lost because of a lack of <i>S aureus</i> colonization.</p> <p>Thirty-one patients were enrolled; 21 patients who were found to be carriers of <i>S aureus</i> at the start of the study and presented with clinically visible lesions on day 8 were included in the treatment part of the study.</p>

(continued)

TABLE 1. (Continued)

Study ID and country	Study design	Study aim	Participants recruited	Intervention	Outcome measure(s)	Results	Confounding factor(s)	Beneficial effect(s)	Adverse effects	Additional information
Myles et al., <sup>27</sup> 2018 USA	Open-label trial	Evaluation of efficacy and safety of <i>Roseomonas mucosa</i> -based biotherapy in humans with AD	10 adults (age 19-70 y; mean age, 41.9 y) and 5 children (age, 9-14 y; mean age, 10.4 y)	<i>Adults</i> : Sucrose solutions containing escalating doses of live <i>R mucosa</i> were topically applied to their bilateral antecubital fossae and 1 additional body surface area of their choice twice weekly for 6 wk, followed by a 4-wk washout phase; 12 doses were distributed <i>Children</i> : twice weekly for 16 wk, were provided enough solution to treat all involved body surface areas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORAD (including pruritus)</li> <li>• Steroid applications</li> <li>• CDLQI and FDLQI</li> <li>• TEWL</li> <li>• IgE</li> </ul>	<p>In both age groups:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Significant decrease in mean SCORAD values (<math>P &lt; .01</math> in adults and <math>P &lt; .05</math> in children)</li> <li>• Significant decrease in subjective pruritus (<math>P &lt; .01</math>)</li> <li>• Significant decrease in topical steroid applications (<math>P &lt; .05</math>) (2 adult patients discontinued the additional steroid usage)</li> </ul> <p>In the pediatric cohort:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Significant decrease in ratio of <i>S aureus</i> to coagulase-negative staphylococci from the antecubital fossa (<math>P &lt; .005</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lack of clinical response was associated with family history of skin disease</li> <li>• <i>R mucosa</i> growth is impacted by environmental exposures</li> <li>• Concomitant treatment with topical corticosteroids, antihistamine, omega-3 fatty acid, calcineurin inhibitors in many cases</li> </ul>	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvements in CDLQI and FDLQI, TEWL, and IgE did not meet statistical significance in the pediatric cohort.</li> <li>• CDLQI, FDLQI, TEWL, and IgE were measured only in the pediatric cohort.</li> <li>• Treatment of the hands was not associated with clinical benefit.</li> </ul>	

CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index; CFU, colony-forming unit; EASI, Eczema Area and Severity Index; FDLQI, Family Dermatology Life Quality Index; GA, Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; mEASI, modified Eczema Area and Severity Index; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; TEWL, transepidermal water loss.

AD is a relatively heterogeneous inflammatory skin disease with spontaneously varying activity. Therefore, the small number of evaluated patients does not permit to draw any firm conclusions about the efficacy of these topical treatment modalities.

Another potential confounder was concomitant treatment with topical corticosteroids, antihistamines, omega-3 fatty acids, and calcineurin inhibitors, interfering with the disease in 2 studies.<sup>6,9</sup>

Unsurprisingly, the assessment of the risk of bias revealed many weak points of each of the studies (data available on request). Methodological concerns included poor allocation concealment, subjective or discordant outcome measures, short time of follow-up, and lack of published protocol. Because not all authors responded to our request for original data sets and clarifications of the methodology, the incomplete data introduce some uncertainty in our assessment.

Our review is the first systematic step to provide a valid answer to the question as to whether the current evidence is convincing enough to recommend emollients enriched with probiotic strains and/or their metabolites. The current, preliminary trials signaled beneficial effects and a good safety profile, warranting future research with well-designed randomized double-blind placebo-controlled trials reporting longer follow-up periods on a larger number of participants. When evidenced enough, the mentioned treatments could become easy to use and cost-efficient add-on therapies for many patients with AD; however, at this point any efficacy and safety could not be adequately ascertained on the basis of available data.

#### Acknowledgments

We thank Ms Anna Ajdukiewicz-Tarkowska from the Main Library of the Medical University of Warsaw Library for help with conducting the databases search.

Department of Pediatric Respiratory Diseases and Allergy, The Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Conflicts of interest: The authors declare that they have no relevant conflicts of interest.

Received for publication April 17, 2020; revised July 29, 2020; accepted for publication July 30, 2020.

Available online August 10, 2020.

Corresponding author: Wojciech Feleszko, MD, PhD, Department of Pediatric Respiratory Diseases and Allergy, The Medical University of Warsaw, Żwirki i Wigury 63A, PL-02-091 Warsaw, Poland. E-mail: wojciech.feleszko@wum.edu.pl

2213-2198

© 2020 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.07.051>

#### REFERENCES

1. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012;22:850-9.
2. Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, Khalil S, Todd DA, Winter HL, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2019;11:ea8329.
3. Di Marzio L, Centi C, Cinque B, Masci S, Giuliani M, Arcieri A, et al. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol* 2003;12:615-20.
4. Guénihe A, Hennino A, Goujon C, Dahel K, Bastien P, Martin R, et al. Improvement of atopic dermatitis skin symptoms by *Vitreoscilla filiformis* bacterial extract. *Eur J Dermatol* 2006;16:380-4.
5. Guénihe A, Knautt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 2008;159:1357-63.
6. Park SB, Im M, Lee Y, Lee JH, Lim J, Park Y-H, et al. Effect of emollients containing vegetable-derived lactobacillus in the treatment of atopic dermatitis symptoms: split-body clinical trial. *Ann Dermatol* 2014;26:150-5.
7. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017;9: eaah4680.
8. Blanchet-Rethore S, Bourdes V, Mercenier A, Haddad CH, Vethoeven PO, Andres P. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017;10:249-57.
9. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, Moore IN, Kieh MD, Williams KW, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight* 2018;3:e120608.
10. 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:CD006135.



## ONLINE REPOSITORY

### METHODS

#### Search strategy

The study followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines and was registered in the National Institute for Health Research's PROSPERO (CRD42019119198).

With the aid of an experienced medical librarian we performed a search and retrieved studies from PubMed, Embase, and the Cochrane's Library databases from inception to November 30, 2018. In addition, the hand-search was conducted. We have repeated the same search on November 22, 2019, for new data through all databases used before to keep our systematic review up to date. The search terms can be found in [Table E1](#).

#### Study selection

All extracted articles were imported into EndNote reference manager. Three reviewers working independently (D.A., K.K., and K.D.) screened at first the titles with abstracts, and next assessed the potentially suitable full texts. Uncertainty about the eligibility of studies for the review was resolved through discussion at each stage with a fourth reviewer (W.F.). The final group of selected studies met the inclusion and exclusion criteria pointed out herein.

#### Inclusion criteria

Original studies were accepted only if (1) they were published in English; (2) they were performed on human beings with AD, any age or sex; (3) they used for clinical assessment any validated generic or condition-specific severity score or health-related quality-of-life instrument; (4) probiotics or bacteria-derived preparations were administrated topically, while (5) we did not narrow down the criteria to exact bacterial species or probiotics.

Because, beforehand, we had anticipated a possibility of a limited number of randomized controlled trials, we agreed upon a further inclusion (6) all comparative prospective intervention trials, with quasi-randomized or nonrandomized controlled trials that could be eligible as well.

#### Exclusion criteria

We excluded (1) duplicate publications, (2) conference abstracts, (3) study protocols, (4) nonhuman studies, (5) trials where the route of distribution of bacteria was not topical, or (6) the investigated product applied on the skin did not contain probiotics.

#### Data extraction

Data were independently extracted by 3 reviewers (D.A., K.K., and K.D.) using a detailed table of evidence, collating relevant study details such as date of publication, country of origin, study design, population of the study, intervention, style measure, results, adverse effects, and confounding factors. Actions were taken to contact corresponding authors when additional clarification was required. Data were extracted from all selected articles, regardless of whether the results were positive or negative, to present a fair and unbiased account of the available published evidence.

#### Risk of bias assessment

Three independent reviewers (D.A., K.K., and K.D.) assessed the risk of bias in each of the included studies. Because the systematic review consists of different clinical study designs, the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias was used in randomized controlled trials whereas the Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions tool was applied to nonrandomized trials. Encountered discrepancies were resolved through discussion of all the reviewers.

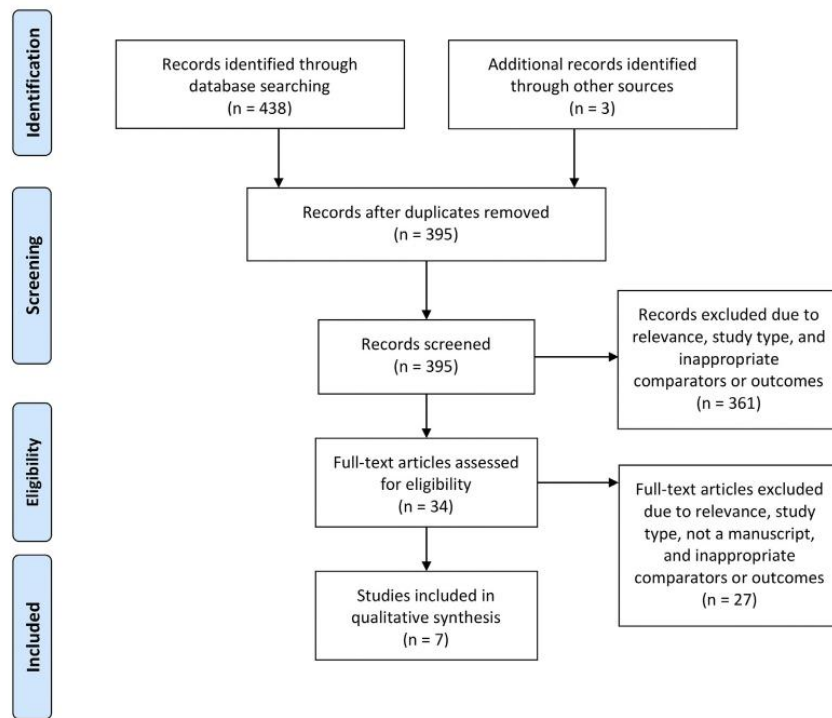


FIGURE E1. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram.

TABLE E1. PubMed search terms

(((Prospective OR Observational OR Crossover OR Cross-sectional OR Case-crossover OR Case-control OR Transverse OR Prevalence OR Cohort) AND (Topical OR Emollient OR Emulsion OR Cream OR Lotion OR Ointment OR Cosmetic OR Topical agent OR Leave-on OR Topically applied OR Topical application)) AND (Probiotic OR Probiotics OR Bacteria)) AND ("Atopic Dermatitis" OR Dermatitis OR Eczema OR Allergic eczema OR Atopic eczema OR (Inflammation AND skin) OR "Inflammatory skin disorder" OR "Dermatitis atopica" OR "Eczema atopicum")

I am pleased to inform You that manuscript **ADA-02050-2022-03** “**Haptens in bath and cleansing preparations used for atopic dermatitis: analysis of product composition**” (Katarzyna Kunkiel, Monika Nędzi, Agata Natkańska-Małek, Wojciech Feleszko) with **DOI number 10.5114/ada.2022.119943** has been finally accepted for publication in Advances in Dermatology and Allergology (IF = 1.664, MEiN 70).

Bydgoszcz, 03 Oct 2022

Secretary

Kaja Męcińska-Jundziłł

Termedia sp. z o.o. / ul. Kleeberga 8, 61-615 Poznań / Biuro: ul. Kleeberga 2, 61-615 Poznań / tel./faks: +48 61 822 77 81 / [termedia@termedia.pl](mailto:termedia@termedia.pl)

Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością z kapitałem zakładowym 100 000,00 złotych  
Wpisano do Rejestru Przedsiębiorców Krajowego Rejestru Sądowego pod nr KRS 0000172109, NIP 778-01-16-376

**Haptens in bath and cleansing preparations used for atopic dermatitis: analysis of product composition**

**Kunkiel Katarzyna, Nędzi Monika, Natkańska-Małek Agata, Feleszko Wojciech<sup>1</sup>**

1 Department of Pediatric Pulmonology and Allergy,

The Medical University of Warsaw,

Żwirki i Wigury 63A, PL-02-091 Warsaw, Poland

Head of the Department: Marek Kulus Prof. MD, PhD

**Corresponding author:**

Wojciech Feleszko MD, PhD

**Key words: haptens, atopic dermatitis, contact dermatitis, skin barrier**

To the Editor

Regular skin care and avoidance of triggers are mainstay of atopic dermatitis (AD). Extensive topical use of fragrances and preservatives may contribute to skin irritation and sensitization[1]. Moreover, the clinical benefits of using bath preparations remain a matter of debate [2]. This study aimed to determine the prevalence of contact sensitizers in bath preparations available in Poland.

A systematic analysis of rinse-off cleansing products dedicated to AD patients (described as ‘bath preparations’, ‘emollients for bathing’ and ‘products for AD’, included to different galenic formulations) was performed in most frequently browsed Polish online drugstores (according to <https://jobexpress.pl/jak-dlugo-przetrwaja-apteki-stacjonarne>; Supplementary File S1). We analysed the ingredients of rinse-off products, on the basis of the International Nomenclature of Cosmetics Ingredients (INCI), and matched these with with 139 haptens listed in European Baseline Series (EBS), Fragrance Series and Cosmetic Series (Supplementary File S2), also the "undefined parfum" was added.

Parallely we divided the identified products depending on galenic formulations and compared the number of haptens in the groups.

As of 30 May 2021, 150 bath preparations met our inclusion criteria. We could not determine ingredients in 2% of them. Only 8.7% of rinse-off products (defined above) in Poland were devoid of haptens listed in EBS, Fragrance Series, and Cosmetic Series. The vast majority of rinse-off products (89.3%) contained at least one hapten (up to 8, an average was 2.8 per product). The most common hapten was unspecified parfums (49.2%), followed by the cocamidopropyl betaine (48.1%), tocopheryl acetate/tocopherol (45.9%), panthenol (27.4%), and propylene glycol (23%) (Figure 1). Additionally, the specific galenic formulation did not determine number of potential sensitizers (average 2 haptens in emulsions vs. 3.1 in gels and shampoos). All products described as foams and washing creams contained at least one hapten (Supplementary File S3).

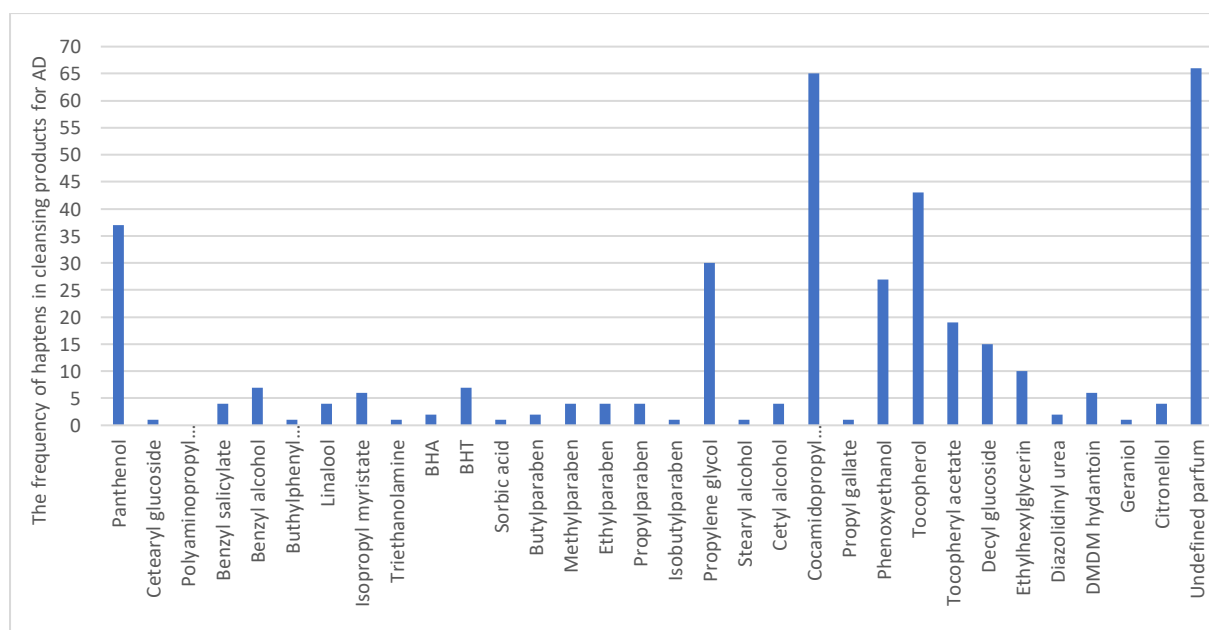


Figure 1. Analysis of bath preparations for patients with AD based on haptens from European Baseline Series, Cosmetic and Fragrance Series.

In this study we provide list of the most common haptens in bath preparations, which corresponds with our previous research showing that numerous emollients display certain allergenic potential[3,4]. However, rinse-off products are usually less harmful than leave-on cosmetics as they are diluted by water and quickly rinsed with water.

Remarkably parfums, the most common haptens, are not perceived by the parents as a deleterious element of atopic skincare cosmetics[5]. Interestingly, adding the panthenol, infrequent but relevant sensitizer, to Cosmetic Series constitutes a necessary anchorage of the new approach. On the other hand, some of widespread haptens in cosmetics (e.g. cocamidopropyl betaine, phenoxyethanol, propylene glycol, tocopherol) very rarely cause allergic contact dermatitis.

According to the 'epithelial barrier hypothesis,' some of haptens present in everyday skin care products are meant to promote increased skin permeability and the development of food allergy [6]. However, the potential sensitizers mentioned in our studies have rarely been described as being the causes of sensitization in rinse-off products, such as bath products, even in atopic individuals.

We emphasize the importance of manufacturing skincare products for AD patients that will contain only haptens with known insignificant sensitizing potential.

#### **CONFLICTS OF INTEREST**

The authors declare no conflicts of interest.

#### **ACKNOWLEDGEMENT**

No funding was received for this work.

## Reference

1. Ryczaj K, Dumycz K, Feleszko W. Potentially harmful substances in moisturizers. *The Journal of allergy and clinical immunology*. Aug 2021;148(2):653-654. doi:10.1016/j.jaci.2021.05.011
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. 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 : JEADV*. May 2018;32(5):657-682. doi:10.1111/jdv.14891
3. Osinka K, Karczmarz A, Krauze A, Feleszko W. Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition. *Contact dermatitis*. Oct 2016;75(4):241-3. doi:10.1111/cod.12604
4. Kunkiel K, Sojewska M, Feleszko W. Contact haptens in emollients marketed in two European countries (Poland and Spain). *Allergologia et immunopathologia*. Nov-Dec 2020;48(6):814-818. doi:10.1016/j.aller.2020.04.002
5. Kunkiel K, Natkańska A, Nędzi M, Zawadzka-Krajewska A, Feleszko W. Patients' preferences of leave-on emollients: a survey on patients with atopic dermatitis. *The Journal of dermatological treatment*. Jun 9 2020:1-3. doi:10.1080/09546634.2020.1772452
6. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nature reviews Immunology*. Apr 12 2021;doi:10.1038/s41577-021-00538-7

#### 4. Podsumowanie i wnioski

Leczenie spersonalizowane w atopowym zapaleniu skóry, w porównaniu z innymi chorobami, jest wciąż na bardzo wczesnym etapie rozwoju. Obecna terapia atopowego zapalenia skóry nie uwzględnia spektrum podtypów klinicznych i immunologicznych choroby. Prowadzi to do potrzeby określenia dobrze tolerowanego, skutecznego oraz spersonalizowanego leczenia atopowego zapalenia skóry.

W pierwszej publikacji pt. „Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition” analizowano składniki preparatów przeznaczone do pielęgnacji skóry atopowej dostępne na polskim rynku w 2014 roku w oparciu o nomenklaturę INCI, następnie porównano je z listą 28 haptentów zawartych w EBS, którą uzupełniono o nieokreślone substancje zapachowe. W badaniu tym przeanalizowano 196 emolientów, z czego aż 60% z nich zawierało przynajmniej jeden hapten (11% z nich zawierało 5 i więcej haptentów). Najczęściej występującymi haptentami były parabeny, nieokreślone substancje zapachowe, formaldehyd i jego uwalniacze, lanolina oraz MCI/MI. Uwzględniając potencjał uczulający substancji, na podstawie uzyskanych wyników należy unikać stosowania emolientów zawierających przede wszystkim MCI/MI oraz formaldehyd i jego uwalniacze.

Następnie wykorzystując analogiczną metodologię badania w drugim doniesieniu zatytułowanym „Contact allergens in topical corticosteroid vehicles in Poland: analysis of products composition” oceniono glikokortykosteroidy miejscowe. Stwierdzono, że 30% z 78 analizowanych preparatów zawierało co najmniej jeden hapten. Najczęściej występującymi haptentami były neomycyna (reagująca krzyżowo z gentamycyną), parabeny, lanolina oraz kliokwinol. Należy zwrócić uwagę, że jedynie glikokortykosteroidów w formie płynnej były pozbawione alergenów. Współwystępowanie atopowego zapalenia skóry oraz kontaktowego zapalenia skóry wywołane glikokortykosteroidami należy rozważyć u pacjentów, u których po zastosowaniu miejscowych leków przeciwzapalnych nie obserwowano klinicznej poprawy lub mających zaostrenie choroby po zastosowaniu miejscowych leków przeciwzapalnych.

Mając na uwadze zmiany w regulacjach w prawnych (m.in. ograniczenie stosowania parabenu propylowego i butylowego oraz zakaz stosowania mieszaniny MCI/MI w produktach niespłukiwanych) przeprowadzono ponownie analizę preparatów. W trzecim badaniu naukowym pt. „Contact haptens in emollients marketed in two European countries (Poland and Spain)” porównano uzyskane w Polsce wyniki do drugiego kraju europejskiego - Hiszpanii.



Składy emolientów zestawiono z haptenami zawartymi w EBS oraz Serii Kosmetycznej i Zapachowej (łącznie 139 haptenów). Spośród 159 emolientów w Polsce oraz 111 w Hiszpanii aż 82,5% produktów w Polsce oraz 86% w Hiszpanii zawierało substancje o znanym potencjale uczulającym (średnio 3,5 - 3,6 haptenów). Pomimo szerokiego przekroju emolientów dostępnych w analizowanych krajach, zakres haptenów był zbliżony w obu krajach począwszy od substancji zapachowych po składniki aktywne oraz bazowe: fenoksyetanol, tokoferol, octan tokoferolu, nieokreślony zapach, alkohol cetylowy oraz glikol propylenowy. Zwraca uwagę fakt, iż w emolientach dostępnych w Polsce w przeciwieństwie do Hiszpani, występowały lanolina (emulgator) oraz alkohole wełny (emolient tzw. tłusty), na które odsetek sensytyzacji jest wyższy u dzieci z atopowym zapaleniem skóry (65, 66).

Personalizowana medycyna, to dostosowanie leczenia do stopnia nasilenia zmian skórnych, fenotypu AZS oraz preferencji pacjenta. W czwartym doniesieniu zatytułowanym „Patients' preferences of leave-on emollients: a survey on patients with atopic dermatitis” przedstawiono wyniki badania ankietowego dotyczącego preferencji pacjentów oraz ich rodziców, jakimi kierują się podczas wyboru emolientu. Pośród 250 pacjentów z AZS oraz ich rodziców (średnia wieku pacjentów - 4,5 roku) przeanalizowano 12 różnych cech produktów, rodzaj opakowania oraz rekomendacje brane pod uwagę. W badaniu tym wskazywano na osobę lekarza, jako autorytetu, którego zalecenia determinowały wybór konkretnego emolientu (54% badanych pacjentów), ponadto dla większości respondentów indywidualny dobór preparatu, brak konserwantów i alergenów w składzie, obecność witamin, probiotyków oraz właściwości nawilżające decydowały o wyborze emolientu. Z uwagi na łatwość aplikacji preparatu preferowanym opakowaniem były butelki z pompką. Reasumując, indywidualny dobór emolientu oraz wiedza lekarza co do składu preparatu wspomagającego leczenie dziecka z AZS są kluczowym elementem w skutecznym postępowaniu terapeutycznym.

W piątym badaniu zatytułowanym „The use of probiotics and bacteria-derived preparations in topical treatment of atopic dermatitis - A systematic review” przedmiotem dyskusji była skuteczność emolientów plus zawierających szczepy bakteryjne lub ich metabolity. Do przeglądu systematycznego włączono 4 badań RCT oraz 3 non-RCT z 7 różnymi szczepami bakteryjnymi oraz lizatami bakteryjnymi.

W grupie pacjentów leczonych miejscowo z użyciem balsamu zawierającego zabite szczepy *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 (HT La1) odnotowano zmniejszenie wartości SCORAD, czemu

towarzyszyła stabilizacja liczebności szczepów *S. aureus* w miejscach leczonych w porównaniu ze zwiększeniem liczebności kolonii *S. aureus* obserwowanym na przeciwległych nieleczonych częściach ciała.

U pacjentów, u których stosowano miejscowo preparat wzbogacony w szczep *Roseomonas mucosa* zaobserwowano istotny spadek średnich wartości SCORAD oraz miejscowego zapotrzebowania na steroidy. Dodatkowo stwierdzono zmniejszenie względnej liczebności gronkowca złocistego w dole odłokciowym u dzieci, inne oceniane wskaźniki nie były istotne statystycznie.

Kolejnym badanym szczepem był liofilizowany *Streptococcus thermophilus*, którego skuteczności oceniono po dwóch tygodniach stosowania kremu, uzyskując istotną statycznie poprawę w zakresie nasilenia rumienia, przesuszenia, świądu oraz obecności pęcherzyków. Ponadto całkowity poziom ceramidu warstwy rogowej naskórka był zwiększony u pacjentów z AZS, którzy stosowali badany krem.

Szczep *Vitreoscilla filiformis* oceniono dwuetapowo, początkowo analizowano bezpieczeństwo i skuteczność maści zawierającej 5% ekstrakt z *Vitreoscilla filiformis* u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym AZS i zajęłą chorobowo powierzchnią ciała (BSA) między 5 - 60% (36). Istotny statystycznie spadek wskaźnika mEASI (modyfikowany wskaźnik powierzchni i nasilenia wyprysku) (42,9%) odnotowano po stronie leczonej preparatem zawierającym *V. filiformis* w 28. dniu w porównaniu do 24,8% po stosowania samej bazy nośnej, ale nie zaobserwowano istotnej różnicy w nasileniu świądu, natomiast powierzchnia ciała dotknięta chorobowa pozostała niezmieniona. W kolejnym etapie stosowano krem jedyne jako postępowanie w przypadku skóry suchej i/lub łuszczącej się u pacjentów z łagodnymi zmianami wypryskowymi (BSA<5%) (10, 37). Ogólną poprawę AZS zaobserwowano na podstawie SCORAD w 15. dniu stosowania kremu *V. filiformis* oraz w 29. dniu w porównaniu z grupą placebo. Dodatkowo stwierdzono zmniejszenie świądu oraz poprawę jakości snu w porównaniu do grupy z placebo.

Kolejnym badanym szczepem był *Lactobacillus sakei* probio 65, po którego zastosowaniu miejscowym istotnie statystycznie zmniejszenie wartości VAS dla świądu, TEWL i wzrost pojemności skóry. Obserwowano również różnicę w wartościach IGA (skala globalnej oceny badacza dla AZS), ale nie spełniały one istotności statystycznej (40).

Całkowicie nowe podejście zostało przedstawione w kolejnym badaniu (41). Po namnażaniu wyizolowanych wcześniej szczepów CoNS zastosowano jedną dawkę *S. epidermidis* lub *S. hominis* jako autologiczny przeszczep mikrobiomu metodą podwójnie ślepej próby skutkowało istotnym zmniejszeniem liczebności *S. aureus* w porównaniu do nośnika, podczas gdy nie zaobserwowano takiego wpływu u osób nie leczonych oraz gdy użyto jedynie samego nośnika.

Podsumowując na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego można stwierdzić, że stosowanie emolientów wzbogaconych żywymi bakteriami lub ich lizatami jest bezpieczne i wiąże się obiektywną poprawą kliniczną w porównaniu do kontroli placebo u pacjentów z AZS, mimo, że efekt ten jest szczepozależny. Jednak z uwagi na niewielką ilość i ograniczenia metodologiczne badań (jednoczesne leczenie m.in. miejscowymi glikokortykosteroidami, niewłaściwe ukrycie alokacji, subiektywne lub niezgodne wyniki pomiarów, krótki czas obserwacji, brak opublikowanego protokołu) a także heterologiczne grupy pacjentów nie jest możliwa obiektywna ocena skuteczności emolientów plus wzbogaconych o szczepy bakteryjne lub ich metabolity. Jednakże wspomniany przegląd systematyczny jest pierwszym badaniem oceniającym stosowanie potencjalnie nowatorskiego podejścia do miejscowego leczenia skóry atopowej.

W piątym doniesieniu pt: „Haptens in bath and cleansing preparations used for atopic dermatitis: analysis of product composition” przedstawiono analizę produktów do kąpieli dla atopowego zapalenia skóry. Spośród 150 produktów aż 91,3% z nich zawierało hapteny (średnio 2,8 haptenu) zawarte w EBS, Serii Zapachowej oraz Kosmetycznej. Najczęstszymi haptunami były substancje zapachowe, kokamidopropylobetaina, octan tokoferylu/tokoferol, pantenol oraz glikol propylenowy. Na co warto zwrócić uwagę wszystkie produkty określone jako pianki i kremy myjące zawierały hapteny. Jednak z uwagi na stosunkowo krótki czas jaki produkty do kąpieli pozostają na skórze, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest mniej istotne klinicznie u pacjentów z AZS.

Badania te zwracają uwagę na składniki aktywne modyfikujące mikrobiom skóry jako nową alternatywę w atopowym zapaleniu skóry, jak również ogromną ilość potencjalnie uczulających haptenu w produktach dla AZS dostępnych w krajach europejskich. Pomimo, że w badaniach stwierdzono, że pacjenci preferują przede wszystkim preparaty zalecane przez lekarzy oraz produkty pozbawione haptenu. Ponadto pozwoliły na zaproponowanie

użytecznej klinicznie listy preparatów obecnych na polskim rynku, których stosowanie w AZS wiąże się z niewielkim ryzykiem alergii kontaktowej (lista dołączona na końcu rozprawy jako appendix).

## Wnioski

1. Wykazano, że zdecydowana większość preparatów stosowanych miejscowo w pielęgnacji atopowego zapalenia skóry dostępnych w krajach europejskich zawiera składniki o znanym potencjale uczulającym.
2. Stwierdzono, że głównymi czynnikami determinującymi wybór emolientu przez pacjentów z atopowym zapaleniem skóry oraz ich rodziców były: rekomendacje lekarskie, indywidualny dobór preparatu oraz brak konserwantów i alergenów w składzie.
3. Wskazano na problem w zakresie kontaktowego zapalenia skóry w trakcie leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami. Biorąc pod uwagę znaczny odsetek haptenu zawartych w lekach stosowanych zewnętrznie w przypadku wątpliwej lub nieprawidłowej odpowiedzi na leczenie miejscowe należy rozważyć współwystępowanie atopowego zapalenia skóry oraz kontaktowego zapalenia skóry na zastosowany glikokortykosteroid.
4. Stwierdzono, że stosowanie emolientów wzbogaconych żywymi bakteriami lub ich lizatami jest bezpieczne i wiąże się z obiektywną poprawą kliniczną. Jednak stosunkowo niewielka liczba badań oraz znaczna heterogeniczność grup pacjentów nie pozwalają na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków oraz rekomendacje konkretnych szczepów stosowanych miejscowo w leczeniu atopowego zapalenia skóry.

## Piśmiennictwo

1. Gupta D. Atopic Dermatitis: A Common Pediatric Condition and Its Evolution in Adulthood. *The Medical clinics of North America*. 2015;99(6):1269-85, xii.
2. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta dermato-venereologica*. 2020;100(12):adv00161.
3. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *The Journal of investigative dermatology*. 2014;134(6):1527-34.
4. Kruszewski J. Definicja, epidemiologia i genetyka atopowego zapalenia skóry. W: *Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych*. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. *Medycyna Praktyczna*. 2012:11-3.
5. Malik K, Heitmiller KD, Czarnowicki T. An Update on the Pathophysiology of Atopic Dermatitis. *Dermatologic clinics*. 2017;35(3):317-26.
6. Szegedi A. Filaggrin mutations in early- and late-onset atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 2015;172(2):320-1.
7. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, Baurecht H, Cifuentes L, Høgh JK, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy*. 2010;65(7):911-8.
8. Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(4):781-91.e1.
9. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics*. 2006;38(4):441-6.
10. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy and asthma proceedings*. 2019;40(2):84-92.
11. Osinka K, Dumycz K, Kwiek B, Feleszko W. Novel Therapeutic Approaches to Atopic Dermatitis. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2018;66(3):171-81.
12. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in the lesions of atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*. 1974;90(5):525-30.

13. Kong HH, Oh J, Deming C, Conlan S, Grice EA, Beatson MA, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome research*. 2012;22(5):850-9.
14. Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DY, Schlievert PM. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clinical microbiology reviews*. 2013;26(3):422-47.
15. Bekeredjian-Ding I, Inamura S, Giese T, Moll H, Endres S, Sing A, et al. Staphylococcus aureus protein A triggers T cell-independent B cell proliferation by sensitizing B cells for TLR2 ligands. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2007;178(5):2803-12.
16. Williams MR, Nakatsuji T, Sanford JA, Vrbanac AF, Gallo RL. Staphylococcus aureus Induces Increased Serine Protease Activity in Keratinocytes. *The Journal of investigative dermatology*. 2017;137(2):377-84.
17. Williams MR, Costa SK. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis. 2019;11(490).
18. Alinaghi F, Bennike NH. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. 2019;80(2):77-85.
19. Correa da Rosa J, Malajian D, Shemer A, Rozenblit M, Dhingra N, Czarnowicki T, et al. Patients with atopic dermatitis have attenuated and distinct contact hypersensitivity responses to common allergens in skin. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(3):712-20.
20. Gittler JK, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities: implications for contact dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;131(2):300-13.
21. 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(5):801-6.
22. Śpiewak R. Hapten. *Dermatopedia* 2012;1:17.
23. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2018;32(5):657-82.

24. LePoidevin LM, Lee DE, Shi VY. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. 2019;36(1):36-65.
25. Hon KL, Tsang YC, Lee VW, Pong NH, Ha G, Lee ST, et al. Efficacy of sodium hypochlorite (bleach) baths to reduce *Staphylococcus aureus* colonization in childhood onset moderate-to-severe eczema: A randomized, placebo-controlled cross-over trial. *The Journal of dermatological treatment*. 2016;27(2):156-62.
26. 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. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(11):1456-62.
27. Kordus KŚ, R. Emolienty z apteki - pomoc czy zagrożenie dla chorych na wyprysk? *Alergia Astma Immunologia*. 2012;17(3):147-53.
28. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM, Thomas KS, Cork MJ, McLean WH, et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(4):818-23.
29. Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(4):824-30.e6.
30. Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, Su JC, Allen KJ. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2018;120(2):145-51.
31. Chalmers JR, Haines RH, Bradshaw LE, Montgomery AA, Thomas KS, Brown SJ, et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10228):962-72.
32. Skjerven HO, Rehbinder EM, Vettukattil R, LeBlanc M, Granum B, Haugen G, et al. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10228):951-61.
33. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2007;214(1):61-7.
34. Åkerström 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 dermato-venereologica*. 2015;95(5):587-92.

35. Aries MF, Hernandez-Pigeon H, Vaissière C, Delga H, Caruana A, Lévêque M, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Aquaphilus dolomiae* extract on in vitro models. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2016;9:421-34.
36. Guéniche A, Hennino A, Goujon C, Dahel K, Bastien P, Martin R, et al. Improvement of atopic dermatitis skin symptoms by *Vitreoscilla filiformis* bacterial extract. *European journal of dermatology : EJD*. 2006;16(4):380-4.
37. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R, et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *The British journal of dermatology*. 2008;159(6):1357-63.
38. Fostini AC, Georgescu V, Decoster CJ, Girolomoni G. A cream based on *Aquaphilus dolomiae* extracts alleviates non-histaminergic pruritus in humans. *European journal of dermatology : EJD*. 2017;27(3):317-8.
39. Di Marzio L, Centi C, Cinque B, Masci S, Giuliani M, Arcieri A, et al. Effect of the lactic acid bacterium *Streptococcus thermophilus* on stratum corneum ceramide levels and signs and symptoms of atopic dermatitis patients. *Experimental dermatology*. 2003;12(5):615-20.
40. Park SB, Im M, Lee Y, Lee JH, Lim J, Park YH, et al. Effect of emollients containing vegetable-derived lactobacillus in the treatment of atopic dermatitis symptoms: split-body clinical trial. *Annals of dermatology*. 2014;26(2):150-5.
41. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. 2017;9(378).
42. Blanchet-Réthoré S, Bourdès V, Mercenier A, Haddar CH, Verhoeven PO, Andres P. Effect of a lotion containing the heat-treated probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* NCC 533 on *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2017;10:249-57.
43. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, Moore IN, Kieh MD, Williams KW, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI insight*. 2018;3(9).
44. Niedner R. [Therapy with systemic glucocorticoids]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2001;52(11):1062-71; quiz 72-4.

45. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008;63(6):742-50.
46. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *The British journal of dermatology*. 2008;159(6):1348-56.
47. Hamann CR, Bernard S, Hamann D, Hansen R, Thyssen JP. Is there a risk using hypoallergenic cosmetic pediatric products in the United States? *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;135(4):1070-1.
48. Mercader-García P, Pastor-Nieto MA. Are the Spanish baseline series markers sufficient to detect contact allergy to corticosteroids in Spain? A GEIDAC prospective study. 2018;78(1):76-82.
49. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, Bertuccio P, Cazzaniga S, Coenraads PJ, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *The British journal of dermatology*. 2016;174(2):319-29.
50. de Groot AC. Fragrances: Contact Allergy and Other Adverse Effects. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*. 2020;31(1):13-35.
51. Fransway AF, Fransway PJ, Belsito DV, Warshaw EM, Sasseville D, Fowler JF, Jr., et al. Parabens. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*. 2019;30(1):3-31.
52. de Groot AC, Flyvholm MA, Lensen G, Menné T, Coenraads PJ. Formaldehyde-releasers: relationship to formaldehyde contact allergy. *Contact allergy to formaldehyde and inventory of formaldehyde-releasers. Contact dermatitis*. 2009;61(2):63-85.
53. Puangpet P, Chawarung A, McFadden JP. Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone and methylisothiazolinone allergy. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*. 2015;26(2):99-102.
54. Warshaw EM, Ruggiero JL, DeKoven JG, Silverberg JL, Maibach HI, Taylor JS, et al. Patch Testing With Tocopherol and Tocopherol Acetate: The North American Contact Dermatitis Group Experience, 2001 to 2016. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*. 2021;32(5):308-18.
55. McGowan MA, Scheman A, Jacob SE. Propylene Glycol in Contact Dermatitis: A Systematic Review. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*. 2018;29(1):6-12.

56. Aerts O, Verhulst L, Goossens A. Ethylhexylglycerin: a low-risk, but highly relevant, sensitizer in 'hypo-allergenic' cosmetics. *Contact dermatitis*. 2016;74(5):281-8.
57. Lee B, Warshaw E. Lanolin allergy: history, epidemiology, responsible allergens, and management. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*. 2008;19(2):63-72.
58. Menezes de Pádua CA, Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Pfahlberg A, Uter W. Contact allergy to neomycin sulfate: results of a multifactorial analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2005;14(10):725-33.
59. Agner T, Menné T. Sensitivity to clioquinol and chlorquinaldol in the quinoline mix. *Contact dermatitis*. 1993;29(3):163.
60. Dréno B, Zuberbier T, Gelmetti C, Gontijo G, Marinovich M. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2019;33 Suppl 7:15-24.
61. Tosti A, Guerra L, Morelli R, Bardazzi F. Prevalence and sources of sensitization to emulsifiers: a clinical study. *Contact dermatitis*. 1990;23(2):68-72.
62. Clerens I, Goossens A. Allergic contact dermatitis caused by panthenol: a rare but relevant sensitizer. *Contact dermatitis*. 2017;76(2):122-3.
63. Scheman A, Roszko K. Contact Allergy to Propylene Glycol and Cross-Reactions. *Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*. 2018;29(6):350-1.
64. Mowad CM. Cocamidopropyl betaine allergy. *American journal of contact dermatitis : official journal of the American Contact Dermatitis Society*. 2001;12(4):223-4.
65. Lubbes S, Rustemeyer T, Sillevs Smitt JH, Schuttelaar ML, Middelkamp-Hup MA. Contact sensitization in Dutch children and adolescents with and without atopic dermatitis - a retrospective analysis. *Contact dermatitis*. 2017;76(3):151-9.
66. Simonsen AB, Johansen JD, Deleuran M, Mortz CG, Sommerlund M. Contact allergy in children with atopic dermatitis: a systematic review. *The British journal of dermatology*. 2017;177(2):395-405.

## Oświadczenia współautorów publikacji

Warszawa, dn. 23.11.2022r  
(miejsowość, data)

lek. Agnieszka Karczmarz  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

....wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...40.. %.

Wkład .....Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako...50..... %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

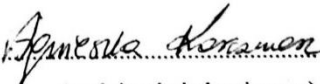
obejmował on:..... opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej

lek.....Katarzyny Kunkiel.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 24. 11. 2022  
(miejsowość, data)

lek. Agnieszka Krauze  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:.... przygotowaniu koncepcji oraz metodyki badania.....  
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako.....5..... %.

Wkład .....Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako...50..... %, (imię i nazwisko kandydata do stopnia)  
obejmował on:..... opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....  
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.....Katarzyny Kunkiel.....  
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

.....Agnieszka Krauze.....  
(podpis oświadczającego)  
Dr n. med.  
AGNIESZKA KRAUZE  
Specjalista chorób dzieci  
ALERGOLOG  
9707505

\*w szczególności udziału w, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 24/11/2021  
(miejscowość, data)

dr. hab. n. med. Wojciech Feleszko  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Contact allergens in cosmetics used in atopic dermatitis: analysis of product composition*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:.... przygotowaniu koncepcji, metodyki badania oraz nadzór merytoryczny podczas przygotowywania artykułu.....

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...5.. %.

Wkład .....Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako...50..... %, (imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:..... opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.....Katarzyny Kunkiel.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

dr. hab. n. med. Wojciech Feleszko  
specjalista chorób płuc dzieci,  
IMMUNOLOG, PEDIATRA  
N. 4762962

(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 03.06.2022  
(miejsowość, data)

lek. Karolina Dumycz  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Contact allergens in topical corticosteroid vehicles: analysis of product composition*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:.....przygotowanie koncepcji, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...45.. %.

Wkład .....Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako.....45..... %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:..... opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.....Katarzyny Kunkiel.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)



(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 24/11/2020r.  
(miejsowość, data)

dr hab. n. med. Wojciech Feleszko  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Contact allergens in topical corticosteroid vehicles: analysis of product composition*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:.....przygotowanie koncepcji oraz przygotowanie artykułu.....  
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...10.. %.

Wkład .....Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako.....45..... %, (imię i nazwisko kandydata do stopnia)  
obejmował on:..... opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....  
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.....Katarzyny Kunkiel.....  
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

dr. hab. n. med. Wojciech Feleszko  
specjalista chorób płuc dzieci,  
IMMUNOLOG, PEDIATRA  
Nr 4762962



(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w, wykonaniu badań, interpretacji wyników



Warszawa, dn. 28.11.2022r.  
(miejsowość, data)

dr hab. n. med.  
Wojciech Feleszko.....  
(imię i nazwisko)

## OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Contact haptens in emollients marketed in two European countries (Poland and Spain)*” oświadczam, iż wkład merytoryczny Moniki Sojewskiej w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.

Udział procentowy Moniki Sojewskiej w przygotowaniu publikacji określam jako...25%

Wkład .....Katarzyny Kunkiel.....w powstawanie publikacji określam jako...30 %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on: przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodyki, wykonanie badania interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Kunkiel.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

  
.....  
Dr. hab. n. med. Wojciech Feleszko  
(podpis oświadczającego)  
dr. hab. n. med. Wojciech Feleszko  
specjalista chorób płuc dzieci,  
IMMUNOLOG, PEDIATRA  
Nr 4762962

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 24.11.2022  
(miejsowość, data)

dr hab. n. med. Wojciech Feleszko  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Contact haptens in emollients marketed in two European countries (Poland and Spain)*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:.....przygotowanie koncepcji badania oraz opracowanie artykułu.....

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...5...%.

Wkład .....Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako...55..... %, (imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:..... oraz opracowanie metodyki badania, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.....Katarzyny Kunkiel.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

dr. hab. n. med. Wojciech Feleszko  
specjalista chorób płuc dzieci,  
IMMUNOLOG, PEDIATRA  
Nr 4762922



(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 26. 11. 2022  
(miejsowość, data)

lek. Agata Natkańska-Malek  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Patients' preferences of leave-on emollients: a survey on patients with atopic dermatitis*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:.....wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...25.....%.

Wkład .....Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako.....30..... %, (imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:.....przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.....Katarzyny Kunkiel.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Agata Natkańska-Malek  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 27.11.2022  
(miejsowość, data)

lek. Monika Nędzi  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Patients' preferences of leave-on emollients: a survey on patients with atopic dermatitis*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:.....wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...25.....%.

Wkład .....Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako.....30..... %.

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:.....przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.....Katarzyny Kunkiel.....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

  
.....  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 24/11/2022r.  
(miejscowość, data)

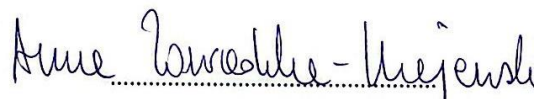
dr n. med. Anna Zawadzka-Krajewska  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Patients' preferences of leave-on emollients: a survey on patients with atopic dermatitis*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:.....interpretację wyników oraz nadzór merytoryczny nad artykułem....  
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...5.....%.

Wkład .....Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako.....30..... %, (imię i nazwisko kandydata do stopnia)  
obejmował on:.....przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu..... (merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.....Katarzyny Kunkiel..... (imię i nazwisko kandydata do stopnia)

  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w, wykonaniu badań, interpretacji wyników



Warszawa, dn. 21/11/2022.....  
(miejsowość, data)

dr hab. n. med. Wojciech Feleszko  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Patients' preferences of leave-on emollients: a survey on patients with atopic dermatitis*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:.....opracowanie koncepcji i metodyki badania oraz nadzór merytoryczny nad artykułem.....  
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...5.....%.

Wkład .....Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako.....30..... %, (imię i nazwisko kandydata do stopnia)  
obejmował on:.....przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....  
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.....Katarzyny Kunkiel.....  
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

dr. hab. n. med. Wojciech Feleszko  
specjalista chorób płuc dzieci,  
IMMUNOLOG PEDIATRA  
Nr 4752942

.....  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 09.06.2022  
(miejsowość, data)

lek. Dominika Ambrożej  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*The use of probiotics and bacteria-derived preparations in topical treatment of atopic dermatitis-A systematic review*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:..... opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....  
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...30.. %.

Wkład .....Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako.....30..... %, (imię i nazwisko kandydata do stopnia)  
obejmował on:..... opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....  
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.....Katarzyny Kunkiel.....  
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Dominika Ambrożej  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 09.06.2022  
(miejsowość, data)


lek. Karolina Dumycz  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*The use of probiotics and bacteria-derived preparations in topical treatment of atopic dermatitis-A systematic review*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:..... opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....  
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...30.. %.

Wkład .....Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako.....30..... %, (imię i nazwisko kandydata do stopnia)  
obejmował on:..... opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu..... (merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.....Katarzyny Kunkiel..... (imię i nazwisko kandydata do stopnia)

  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w, wykonaniu badań, interpretacji wyników



Warszawa, dn. 24/11/2020  
(miejsowość, data)

dr. hab. n. med. Wojciech Feleszko  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*The use of probiotics and bacteria-derived preparations in topical treatment of atopic dermatitis-A systematic review*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:.....przygotowaniu koncepcji, metodyki badania oraz nadzór merytoryczny podczas przygotowywania artykułu.....  
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...5.. %.

Wkład .....Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako...30..... %, (imię i nazwisko kandydata do stopnia)  
obejmował on:..... opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....  
(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.....Katarzyny Kunkiel.....  
(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

dr. hab. n. med. Wojciech Feleszko  
specjalista chorób płuc dzieci,  
IMMUNOLOG, PEDIATRA  
Nr 478996

.....  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 27 M 2017  
(miejsowość, data)

lek. Monika Nędzi  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „Haptens in bath and cleansing preparations used for atopic dermatitis: analysis of product composition” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...25..... %.

Wkład ...Katarzyny Kunkiel..... w powstawanie publikacji określam jako...45..... %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:.....przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej

lek Katarzyny Kunkiel .....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Monika Nędzi

(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

26.11.2022  
(miejsowość, data)

lek. Agata Natkańska-Malek  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Haptens in bath and cleansing preparations used for atopic dermatitis: analysis of product composition*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...25..... %.

Wkład ...Katarzyny Kunkiel.....w powstawanie publikacji określam jako...45..... %, (imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:.....przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu..... (merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek Katarzyny Kunkiel ..... (imię i nazwisko kandydata do stopnia)

Agata Natkańska-Malek  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, 21/11/2022  
(miejsowość, data)

dr hab. n. med. Wojciech Feleszko  
(imię i nazwisko)

### OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. „*Haptens in bath and cleansing preparations used for atopic dermatitis: analysis of product composition*” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: opracowanie koncepcji i metodyki badania oraz nadzór merytoryczny nad artykułem.....

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako...5.....%.

Wkład ...Katarzyny Kunkiel.....w powstawanie publikacji określam jako...45..... %,

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

obejmował on:.....przygotowanie koncepcji badania, opracowanie metodyki, wykonanie badania, interpretację wyników oraz przygotowanie artykułu.....

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)\*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej

lek Katarzyny Kunkiel .....

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

dr. hab. n. med. Wojciech Feleszko  
specjalista chorób płuc dzieci,  
IMMUNOLOG/PEDIATRA  
Nr 4762962

.....  
(podpis oświadczającego)

\*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

## Appendix

### Lista emolientów dla dzieci z atopowym zapaleniem skóry wolnych od haptenów dostępnych na polskim rynku (aktualizacja z dnia 15.05.2022r.)

- Allergoff Atopy powlekająco barierowy krem do ciała
- Bepanthen Sensiderm krem
- Bioderma Atoderm PP Baume emolientowy balsam
- Bioderma Atoderm Nutritive odżywczy krem do skóry suchej
- Cerkobaza emolient do codziennej pielęgnacji
- Cutishelp Health Care E egzema maść konopna na noc
- Cutishelp Health Care E egzema krem konopny na dzień
- Cutishelp Health Medica CannaBiox E emulsja aktywna do skóry alergicznej
- Dexeryl krem
- EctoSkin P7 krem
- Elobaza krem intensywnie natłuszczający
- Latopic emulsja do ciała
- La Roche-Posay Lipikar Lait mleczko do ciała
- La Roche-Posay Lipikar Eczema Med krem na egzemę
- Mediderm Baby krem pielęgnacyjny
- Mustela Stelatopia krem emolient
- Mustela Stelatopia balsam emolient
- Pharmaceris E Emotopic 3w1
- Pharmaceris E Emotopic dermo ochronny krem mineralny SPF 50+
- Physiogel krem łagodzący
- Physiogel krem intensywnie nawilżający
- Physiogel krem
- Physiogel balsam nawilżający