

2024

한국

아토피피부염

치료 가이드라인

중등증/중증 아토피피부염
약물치료 최신 업데이트



대한아토피피부염학회

THE KOREAN ATOPIC DERMATITIS ASSOCIATION

2024 한국 아토피피부염 치료 가이드라인

중등증/중증 아토피피부염
약물치료 최신 업데이트

한국 아토피피부염 치료 가이드라인

중등증/중증 아토피피부염 약물치료 최신 업데이트

발행인 최응호

편집인 조상현, 손상욱, 안지영, 이상은

집필진 고현창, 우유리, 한태영, 이동훈, 나찬호, 한주희, 신민경, 전지현, 배유인

인쇄일 2024년 7월 18일

발행일 2024년 7월 18일

발행처 대한아토피피부염학회

(06647) 서울특별시 서초구 반포대로 114 서초SRE타워 2층

[대표전화] 02)3473-0284 [학회지] 070)4639-5200

[팩스] 02)3472-4203 [이메일] kda@derma.or.kr

※ 해당 치료 가이드라인은 온라인으로만 간행되었습니다.

CONTENTS

서론	7
개발과정	7
데이터베이스 문헌 검색	7
근거 평가	8
합의도출 과정	9
기본치료	9
보습제 사용	9
세정과 목욕	11
알레르기 항원 회피	13
교육 프로그램	15
국소 요법	16
국소 코르티코스테로이드 (Topical corticosteroid)	16
국소 칼시뉴린 억제제 (Topical calcineurin inhibitors)	19
기타 국소 항염증제	21
전신 치료	23
사이클로스포린 (Cyclosporine)	23
메토트렉세이트 (Methotrexate)	25
아자티오프린 (Azathioprine)	26
마이코페놀레이트 모페틸 (Mycophenolate mofetil)	27
전신 코르티코스테로이드	28
알리트레티노인 (Alitretinoin)	29
생물학적 제제 (Biologics)	30
두필루맙 (Dupilumab)	30
트랄로키누맙 (Tralokinumab)	32
레브리키주맙과 네몰리주맙 (Lebrikizumab and nemolizumab)	33
오말리주맙 (Omalizumab)	34
전신 면역 억제제 또는 경구용 JAK 억제제의 선택적 추가	35
다른 생물학적 제제 또는 경구용 JAK 억제제로의 교체 투여	36
생물학적 제제의 투여 간격 조절	38

JAK 억제제 (JAK inhibitors)	38
바리시티닙 (Baricitinib)	39
우파다시티닙 (Upadacitinib)	40
아브로시티닙 (Abrocitinib)	41
JAK 억제제 모니터링	42
JAK 억제제 사용 시 특별 고려 사항	42
다른 생물학적 제제 또는 경구용 JAK 억제제로의 교체 투여	43
JAK 억제제의 투여 용량 조절	44
출시 예정 소분자 억제제	44
기타 치료법	45
광선 치료	45
전신 항히스타민제	46
항균제 치료	47
알레르겐 특이 면역 요법	49
보조 요법	51
소아와 청소년을 위한 특별 고려 사항	54
전신 코르티코스테로이드	54
전신 면역 억제제	55
생물학적 제제	56
고령자를 위한 특별 고려 사항	57
임산부 및 수유부의 특별 고려 사항	61
임산부와 수유부의 아토피피부염 1차 치료제	61
임산부와 수유부의 아토피피부염 2차 및 3차 치료제	62
기타 아토피피부염 및 관련 합병증에 대한 관리	63
약물 교체 시 고려 사항	65
치료 알고리즘	66
결론	67

서론

2015년 대한아토피피부염학회에서 한국형 아토피피부염 치료 가이드라인을 공표한 이후 최근까지 아토피피부염 치료에 사용되는 다양한 치료 약제가 개발 및 승인되었다. 이러한 발전에 따라 최신 임상 근거자료를 반영한 새로운 아토피피부염 치료 가이드라인의 필요성이 제기되고 있다.

특히, 최근 한국에서 생물학적 제제 및 JAK 억제제가 아토피피부염 치료제로 승인됨에 따라, 새로운 치료제를 포함하는 한국형 아토피피부염 치료 가이드라인의 개정이 절실하다. 또한, 최신 연구 결과를 바탕으로 한 아토피피부염 치료의 기존 관점의 업데이트가 필요한 실정이다. 이에 대한아토피피부염학회에서는 최신 임상 근거자료 및 한국 아토피피부염 전문가들의 의견을 수렴하여, 한국형 아토피피부염 치료 가이드라인 및 치료 알고리즘을 개정하여 제시하고자 한다.

개발과정

2022년 대한아토피피부염학회는 아토피피부염 치료 경험이 풍부한 피부과 전문의 10명을 실무위원으로 위촉하여 아토피피부염 치료지침 개발을 위한 준비위원회를 구성하였다. 본 치료 가이드라인은 근거중심의 진료지침에 널리 통용되고 있는 PICO(Patient characteristics, type of Intervention, Control, and Outcome) 방식을 이용하여 아토피피부염의 기본치료, 국소 약제, 전신 약제, 생물학적 제제, JAK 억제제, 기타 치료제, 소아, 청소년, 고령자 및 임산부 등에서의 치료 시 고려사항, 약제 간 교체 투여 등에 대한 총 47개의 핵심 문항을 정리하였다.

데이터베이스 문헌 검색

개발위원회의 실무위원들은 PubMed, Scopus, Cochrane Library 및 KoreaMed를 포함한 다양한 데이터베이스에서 체계적인 문헌 검색을 수행하였다. 이 검색은 2023년 2월 28일까지 발표된 논문을 포함했다. 검색은 “atopic eczema”, “atopic

dermatitis”, “topical agents”, “topical corticosteroids”, “calcineurin inhibitor”, “pimecrolimus”, “tacrolimus”, “antihistamine”, “antimicrobial”, “antifungal”, “antiviral”, “corticosteroids”, “cyclosporine”, “azathioprine”, “methotrexate”, “mycophenolate mofetil”, “biologics”, “JAK inhibitors”, “phototherapy”, “allergen-specific immunotherapy”, “probiotics”, “prebiotics”, “vitamin D”, “essential fatty acid”, “small molecule inhibitors”, “moisturizer”, “education”, “children”, “adolescent”, “adult”, “elderly”, “pregnancy”, and “breastfeeding” 등의 키워드 조합을 사용했다. 데이터베이스 검색 외에도 실무위원들은 수동 검색을 통하여 관련 내용들에 대한 체계적 문헌고찰 및 다른 연구 그룹이 발행한 가이드라인의 참고 문헌 목록에 대한 검토를 시행하였다. 실무위원들은 검색된 결과에서 관련성이 없거나 근거수준이 낮은 자료 등을 일차적으로 제외하였고, 여러 문헌에서 근거가 중복 혹은 대치되는 경우 근거수준을 비교하여 적절한 근거들은 추출하여 권고한 초안을 개발하였다.

근거 평가

추출된 근거들에 대하여 실무위원들이 독립적으로 근거 수준을 평가하였다. 근거의 수준(level of evidence)은 다음의 등급 시스템을 사용하여 평가되었다: 1a 단계, 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial)의 체계적 문헌고찰(동질성 포함); 1b 단계, 개별 무작위 대조군 연구(좁은 신뢰 구간 포함); 2a 단계, 코호트 연구의 체계적 문헌고찰(동질성 포함); 2b 단계, 개별 코호트 연구(저품질 무작위 대조군 연구 포함); 3a 단계, 사례-대조 연구의 체계적 문헌고찰(동질성 포함); 3b 단계, 개별 사례-대조 연구; 4단계, 사례군 연구(저품질 코호트 및 사례-대조 연구 포함); 5단계, 전문가 의견.

권고 등급은 다음과 같이 분류되었다: 권고 등급 A, 중재 사용에 대한 강한 권고로서 이 중재의 이점이 잠재적 해로움을 크게 상회할 때 일반적으로 권장됨; 권고 등급 B, 중재 사용에 대한 조건부 권고로 이 중재의 이점이 잠재적 해로움을 상회하지만, 해당 중재의 사용은 임상 상황 또는 환자의 가치에 따라 달라질 수 있어 선택적으로 사용하거나 조건부로

선택할 것이 권장됨; 권고 등급 C, 중재 사용에 대한 약한 반대 권고. 이 중재의 해로움이 이점을 상회하나, 일부 불명확함이 존재하기에 특정한 고려 사항이 없는 한 사용이 권장되지 않음; 권고 등급 D, 중재 사용에 대한 강한 반대 권고. 이 중재의 해로움이 이점을 크게 상회하여 일반적으로 권장되지 않음. 본 가이드라인의 권고 등급은 근거 수준, 이익과 불이익 이외에도 일차 진료현장에서의 권고실행 가능성, 수용성, 활용도 수준, 전문가 동의율과 같은 여러 가지 중요한 요소들을 종합적으로 반영하여 평가되었다. 근거 수준이 낮지만 편익이 명백하거나 사용자 의견조사 결과 진료 현장에서의 활용도가 높을 것으로 평가된 권고에 대해서는 위원회의 합의하에 권고 등급을 일부 상향조정하여 제시하였다.

합의도출 과정

대한아토피피부염학회 56명의 평위원들에게 권고안 초안 항목들에 대한 동의 수준의 정도를 조사하였다. 모든 항목에는 실무위원들이 준비한 근거 수준과 추천의 강도가 제시되었으며, 평가자들은 각 항목마다 동의의 정도에 대해 1에서 10까지 점수로 평가하였다. 1점(거의 동의하지 않음)~10점(매우 동의함) 사이의 1개의 점수를 부여하였다. 권고안 항목들에 대한 점수는 1~3점은 비동의, 4~6점은 중립, 7~10점은 동의로 구분하였다. 총 2차례의 조사를 통해 합의 권고에 도달하는 투표 과정을 시행하였으며 이를 통해 최종 권고안을 도출하였다.

기본치료

보습제 사용

아토피피부염 증상 호전 및 급성 악화 예방을 위한 보습제의 사용을 권고한다
(권고 등급: A, 근거 수준: 1a, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 98%).

아토피피부염 환자들은 피부 장벽 기능이 저하되어 있기 때문에 보습제의 사용은 아토피피부염 관리에 중요한 역할을 한다. 보습제는 여러 성분으로 이루어진 외용제로, 피부의

보전과 외관을 유지하는 것을 목적으로 한다¹. 아토피피부염에 보습제를 사용하면 손상된 피부 장벽 기능을 회복하고 피부가 자극에 민감해지는 것을 줄일 수 있다^{2,3}. 다양한 무작위 대조군 연구에서 지속적인 보습제 사용은 코르티코스테로이드 절감 효과를 나타내고, 급성 악화의 빈도를 줄이며, 급성 악화 주기를 연장시킬 수 있음을 입증했다⁴⁻⁹. 그 결과, 아토피피부염의 증상 완화와 급성 악화 예방을 위한 보습제 사용은 권장된다. 그러나 보습제는 급성 염증성 피부 병변을 치료하는 데 사용해서는 안 된다. 아토피피부염 환자들은 보습제로 증상을 관리할 수는 있지만, 질병 상태에 따라 국소 또는 전신 염증 치료가 고려되어야 한다^{2,10}.

보습제는 성분과 제형에 따라 분류할 수 있다. 성분에 따라, 보습제는 피부를 윤활하고 부드럽게 하는 유연제(emollient), 피부 표면에 수분 증발을 방지하며 소수성 필름을 형성하는 폐색제(occlusive), 수분을 끌어당기고 유지하는 함습제(humectant)로 분류될 수 있다¹¹. 생리적 지질 혼합물(physiologic lipid mixture)을 포함한 보습제는 아토피피부염의 임상적 중증도와 증상을 완화하고 피부 수분을 회복하는 데에 도움이 된다^{12,13}. 특히, 세라마이드, 콜레스테롤, 지방산의 비율이 3:1:1로 최적화된 세라마이드가 주를 이루는 생리적 지질 혼합물(physiologic lipid mixture) 기반의 보습제는 표피 장벽 장애를 회복하고 아토피피부염의 증상을 줄이는 데 효과적이다¹³. 또한, 향이나 방부제와 같은 자극을 줄 수 있는 성분이 들어간 보습제는 사용하지 않는 것이 좋다.

제형에 따라 보습제는 유상액(oil-in-water, o/w)과 수상액(water-in-oil, w/o) 보습제로 분산상의 성질에 따라 분류할 수 있는데¹⁴, 피부와 환경 조건에 따라 다른 제형의 보습제 사용이 필요하다.

아토피피부염 환자에게 보습제 사용과 관련한 최적의 빈도와 양에 대한 근거는 제한적이다. 일반적으로 주에 최소 250g의 보습제를 사용하는 것이 권장된다¹⁵⁻¹⁷. 이 외에도 손가락 끝 단위(finger tip unit, FTU)를 사용하여 보습제의 적정 사용량을 가늠하기도 한다. FTU은 연고나 크림과 같은 외용제의 양을 추정하는 유용한 측정 도구이며, 1 FTU은 직경 5mm 노즐이 달린 튜브에서 나온 크림이나 연고의 양으로, 성인의 검지손가락 끝마디 길이와 비슷하다¹⁸. 1 FTU은 약 0.5g의 크림이나 연고에 해당하며, 성인 두 손바닥 크기의

부위를 덮을 수 있다^{16,18}. 여러 아토피피부염 가이드라인에서도 보습제의 최적 양을 결정하는데 FTU을 사용할 것을 제안하고 있다^{19,20}.

보습제의 최적 사용 빈도와 관련하여 피부 수분을 유지하기 위해 하루에 최소 두 번 보습제를 바르는 것이 일반적으로 권장된다¹⁵. 연구들에서는 하루 두 번 보습제를 바르는 것이 하루 한 번 바르는 것보다 효과적임을 보고하기도 하였다^{21,22}. 따라서 정기적으로 하루에 최소 두 번 이상의 보습제를 사용하는 것이 권장된다²³⁻²⁵.

보습제는 아토피피부염의 2차, 3차 예방 전략으로 적용될 수도 있다. 그러나 유아기의 보습제 사용이 아토피피부염의 1차 예방에 미치는 역할에 대해서는 추가 연구가 필요하다. 체계적 문헌고찰의 결과들은 아토피피부염 예방을 위한 보습제 효과에 대한 상반된 결과를 보여주고 있다. Kelleher 등²⁶의 체계적 문헌고찰과 메타분석에 따르면, 보습제를 포함한 피부 관리는 1세에서 2세 사이의 아토피피부염 발병 위험에 유의미한 영향을 미치지 않았다. 또한, Xu 등²⁷과 Zhong 등²⁸의 체계적 문헌고찰과 메타분석에서도 보습제 사용자와 대조군 간에 아토피피부염 발생률에 유의미한 차이가 없다는 결과를 보였다. 특히 Zhong 등²⁸의 연구에서는 초기 유아기에 보습제를 예방적으로 사용하는 것이 고위험 아기의 아토피피부염 예방에 도움이 될 수 있다는 사실을 확인했다²⁸. 하지만, 이러한 연구들에서 사용된 보습제의 유형, 표본 크기, 관찰 기간 등의 차이로 인해 유아기의 보습제 적용이 아토피피부염 발생을 예방하는 데에 어느 정도의 영향을 미치는 지에 대해서는 현재로서는 결론을 내리기 어려운 실정이다.

세정과 목욕

아토피피부염 관리에 있어 세정과 목욕은 필수적인 역할을 한다. 이는 건강한 피부 장벽을 유지하고 감염을 예방하는 데에 도움이 된다. 물로 목욕을 하는 것은 각질층에서의 수분 확산 효과를 높이며, 치료 물질의 피부 투과를 촉진하고, 각질의 적절한 성숙과 탈락을 도우며, 먼지, 각질, 자극물질, 알레르겐, 세균 등을 제거하는 데에 도움이 된다²⁹. 그러나 목욕 방법에 따라 피부에 미치는 영향은 다를 수 있다. 예를 들어, 물로 목욕 시 천연 보습 요

소를 희석시키고 자극물질의 피부 투과를 높일 수 있으며, 피부 pH를 바꿀 수 있다²⁹. 따라서 수분 증발 방지를 위해 목욕 후 즉시 보습제를 바르는 것이 추천된다. 아토피피부염 관리에 효과적인 방법 중 하나로는 ‘Soak-and-smear(or soak-and-seal, SS)’ 방법이 있다³⁰. 이는 최소 10~15분간 물 속에서 몸을 담그고, 즉시 피부를 가볍게 두드려 말린 후 보습제를 바르는 것이다³⁰.

아토피피부염에서 목욕의 최적 빈도, 기간 및 온도에 대한 연구는 제한적이다. 일반적으로 따뜻한 또는 미지근한 물(27-30°C)에 매일 정기적으로 5-10분간 목욕을 하는 것이 권장된다^{25,31}. 수건으로 강하게 문지르는 것은 피하도록 한다²³. 아토피피부염 환자의 최적 목욕 방법은 환자, 계절 및 증상에 따라 다를 수 있다³².

세정제는 좋은 피부 위생을 유지하고 아토피피부염의 피부 염증 개선에 도움이 될 수 있다³³. 그러나 올바르게 사용하지 못한 세정제의 사용은 자극제로 작용되어 피부 장벽의 악화를 초래할 수 있다³⁴. 전통적인 알칼리 비누는 음이온 계면활성제와 높은 알칼리성 pH 때문에 피부 건조와 자극을 유발할 수 있는 단점이 있다³⁴. 따라서 비누 사용은 제한되어야 하며, 중성에서 약산성 pH를 유지하고 알레르기 반응이 적은 무향의 세정제(합성비누, 수용성 용액 등)를 조건적으로 사용하는 것이 아토피피부염에서 권장된다.

목욕 첨가제(bathing additives)는 기존 관리 방법과 함께 사용할 때 추가적인 이점을 제공할 수 있다. 최근의 한 무작위 대조군 연구에서는 소아 아토피피부염 관리에 목욕 첨가제의 임상적 이점이 없는 것으로 보고하였다³⁵. 그러나 다른 체계적 문헌고찰에서는 사해소금,オート밀, 쌀, 오일 등의 다양한 목욕 첨가제가 아토피피부염의 보조적 치료제로 유망할 수 있음을 보고한 바 있다³⁶. 희석된 표백제 목욕(bleach bath)은 희석된 차아염소산나트륨(NaOCl)을 사용하여 목욕을 하는 것으로 항생제 치료의 대안으로 제시되기도 한다³⁷. 표백제 목욕은 항균 효과를 보이며, 부작용이 거의 없고, 각질층 수분 함량, 피부 수분 손실, 표피 pH에 부정적인 영향을 미치지 않는다³⁸⁻⁴¹. 또한 항생제 내성을 유발하지 않는 장점이 있다³⁸⁻⁴¹. 그러나 Chopra 등³⁷의 체계적 문헌고찰 및 메타분석에 따르면, 4주간의 표백제 목욕은 물목욕과 비교하였을 때 아토피피부염의 중증도 변화에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보고된 바 있다. 반면, 최근의 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서는 희석된

표백제 목욕이 중등증 및 중증 아토피피부염 환자의 중증도를 약 22% 정도 감소시킬 수 있는 것으로 보고한 바 있다⁴².

알레르기 항원 회피 (Avoidance of allergens)

집먼지진드기 항원에 감작 및 항원 노출 후 피부염 악화의 기왕력이 있는 아토피피부염 환자에서 증상 조절을 위해 집먼지진드기 회피를 고려할 것을 제안한다 (권고 등급: B, 근거 수준: 2b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 94%).

아토피피부염 환자들은 알레르기 항원에 대한 감작률이 높다^{43,44}. 아토피피부염 관리를 위해서는 개별 알레르기 항원을 찾아내고 특정 알레르기 항원을 피하는 것이 필수적이다. 집먼지진드기(house dust mite, HDM)는 아토피피부염을 앓고 있는 소아와 성인 모두에서 중요한 흡입성 알레르기 항원으로 알려져 있다^{45,46}. 집먼지진드기는 단백질 분해 효소(proteolytic enzymes)를 포함하고 있어 피부 장벽을 손상시키고, 프로테아제 활성화 수용체-2(protease-activated receptor-2)를 활성화하여 히스타민과 무관한 가려움을 유발한다⁴⁷. 실내 집먼지진드기 알레르기 항원이 아토피피부염의 심각도와 연관성이 있는 것으로 보고되나^{48,49}, 아토피피부염 발병을 예방하는 데 있어 다양한 집먼지진드기 회피 전략의 효과에 관한 증거는 다소 상충된다. 일부 연구에서는 아토피피부염에서 집먼지진드기를 피하는 것이 별다른 임상적 이점을 주지 않는다고 보고하였으나^{50,51}, 다른 연구에서는 눈에 띄는 임상적 개선이 있었다고 보고한 바 있다^{52,53}. Nankervis 등⁵⁴의 코크란 리뷰에 따르면, 집먼지진드기 감소가 아토피피부염 치료에 있어서 특히 하나 이상의 공기 중 알레르기 항원에 감작된 환자들에게 다소 효과가 있다고 결론지었다. 현재로서는 낮은 질의 증거가 많기에, 집먼지진드기 감소가 아토피피부염에 미치는 영향을 더 잘 이해하기 위한 고품질의 추가 연구가 필요하다⁵⁴. 일상 생활에서 집먼지진드기를 완전히 제거하는 것은 어려울 수 있지만, 집먼지진드기 항원에 감작 및 항원 노출 후 피부염 악화의 기왕력이 있는 아토피피부염 환자에서 증상 조절을 위해 집먼지진드기 회피를 고려할 것을 제안한다.

일반적으로 집먼지진드기는 25°C의 온도와 75%의 습도에서 가장 잘 자란다⁵⁵. 따라서 실

내 습도와 온도를 조절하는 것은 집먼지진드기 항원을 줄이는 데 중요하다. 집먼지진드기 항원 농도를 줄이기 위해, 침구류를 매주 55~60°C의 뜨거운 물로 세탁하고, HEPA 필터나 필터백이 장착된 진공청소기를 사용해 청소하는 것이 좋다⁵⁵. 집먼지진드기는 카펫, 천 소파, 커튼에 잘 서식하기 때문에 이러한 물품의 사용을 제한하고, 집먼지진드기 방지용 매트리스 커버를 사용하는 것도 집먼지진드기 항원을 줄이는 데 도움이 된다.

최근의 체계적 문헌고찰과 메타분석에 따르면 집먼지진드기를 회피하는 것은 아토피피부염 발생을 줄이지 않는 것으로 나타났다⁵⁶. 따라서 아토피피부염 발생을 예방하기 위해 집먼지진드기 회피 전략을 일반적으로 시행하는 것은 권장되지 않는다.

동물털에 감작된 환자가 털이 있는 동물에 노출되면 아토피피부염 증상이 악화될 수 있다^{15, 19, 57}. 이에 따라 털이 있는 동물에 대한 알레르기가 확인된 경우에는 털이 있는 동물을 피하는 것이 일반적으로 권장된다^{15, 19, 57}. 털이 있는 동물에 대한 노출이 아토피피부염 발병 예방에 미치는 역할에 관해서, 최근 출생 코호트 연구는 유아기 동안 애완동물을 키우는 것이 5세 때 아토피피부염 발병 위험과 역의 상관 관계가 있음을 시사하였다⁵⁸. 또 다른 연구에서는 임신 중 모친이 애완동물을 키우는 것이 아이의 아토피피부염 중증도를 감소시키는 것과 연관이 있다고 밝혔다⁵⁹. 여러 연구를 종합한 결과, 임신 중이나 어린 시절에 개나 고양이에 노출되는 것이 아이의 아토피피부염 발생 위험을 약 25% 줄일 수 있는 것으로 나타났다⁶⁰. 따라서 아토피피부염 예방만을 목적으로 털이 있는 동물을 피하는 것은 일반적으로 권장되지 않는다.

식품 알레르기는 아토피피부염을 앓고 있는 소아에게 흔히 관찰된다⁶¹. 게다가 식품 알레르기가 존재할 경우 더 심한 아토피피부염 형태와 종종 연관된다⁴⁴. 한 코크란 체계적 문헌고찰에 따르면, 계란에 민감한 사람들에게 계란을 식단에서 제외하는 것이 아토피피부염 조절에 도움이 될 수 있다는 보고가 있다⁶². 특정 식품 알레르기가 전문가에 의해 진단된 경우 엄격한 제외 식단이 권장된다. 그러나 글루텐, 계란, 우유를 제외하는 일반적인 제외 식단은 식품 알레르기가 구체적으로 진단되지 않은 아토피피부염 환자에게는 권장되지 않는다⁶².

교육 프로그램 (Educational Program)

아토피피부염의 효과적인 조절을 위하여 다학제적 접근을 포함한 체계적인 환자 교육 프로그램을 권고한다 (권고 등급: A, 근거 수준: 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 94%).

아토피피부염은 만성적이고 재발하는 특성을 가지고 있으며 모든 연령대에서 나타날 수 있다. 이러한 만성 질환 경과 때문에 아토피피부염 환자의 삶의 질은 크게 저하될 수 있다⁶³. 아토피피부염의 효과적인 장기 관리를 위해서는 기본적인 피부 관리, 알레르기 항원 및 자극물 회피, 약물 치료 등의 다양한 치료 전략을 철저히 따르는 것이 중요하다⁶⁴. 일반적으로 아토피피부염에 대한 많은 오해가 존재하는데, 그중 대표적인 것은 스테로이드 공포증, 대체 치료법에 대한 오해, 진단 증거가 없는 부당한 식이 제한 등이 있다. 이러한 오해는 치료의 불충분한 준수와 아토피피부염의 불완전한 치료 결과로 이어질 수 있다^{65, 66}. 또한, 치료를 제대로 따르지 않으면 아토피피부염 치료 비용이 증가할 수 있다⁶⁷. 삶의 질을 향상시키고 치료 준수를 증진하며 환자의 경제적 부담을 줄이기 위해서는 환자와 그 가족에게 질병에 대한 충분한 교육을 제공하는 것이 필요하다. 최근의 한 체계적 문헌고찰과 메타분석 연구에 따르면, 소아 아토피피부염 환자를 대상으로 시행한 아토피피부염 교육 프로그램이 질병의 중증도를 줄이는 데 효과적이었음이 보고된 바 있다⁶⁸. 구조화된 교육 프로그램은 아토피피부염 환자의 삶의 질, 임상적 중증도, 심리적 증상 및 치료 만족도를 향상시키는 것으로 나타났다⁶⁹⁻⁷¹. 이러한 프로그램에는 다학제적 의료팀 접근법, 그룹 기반 프로그램, 가족 참여, 온라인 비디오, 병원 입원, 전단지 및 온라인 자료 등이 포함된다^{69, 72-79}. 특히 피부과 의사, 심리학자, 간호사 및 영양사로 구성된 다학제적 의료팀의 접근법은 유의미한 효과가 입증되었다^{71, 77, 80, 81}. 따라서 아토피피부염의 효과적인 조절을 위하여 다학제적 접근을 포함한 체계적인 환자 교육 프로그램을 권고한다.

효과적인 환자 관리를 위해 구조화된 아토피피부염 교육자료를 이용한 환자 교육을 고려할 것을 제안한다 (권고등급: B, 근거수준: 2b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 92%).

효과적인 환자 교육은 다양한 방법으로 이루어질 수 있다. 국가의 의료 시스템에 따라 다를 수 있지만, 서면상의 습진 관리 계획표(written eczema action plans), 전단지, 온라인 건강 프로그램과 비디오 등이 포함될 수 있다. 서면상의 습진 관리 계획표를 작성한 환자의 교육은 특히 효과적이며, 치료 준수와 환자의 질병 이해도를 높이는 데 도움이 된다⁸²⁻⁸⁶. 또한 서면상의 습진 관리 계획표는 진료 기간 사이에 만성 질환을 관리하는 데 필요한 지침을 제공할 수도 있다^{82, 83}. 이러한 계획표를 통해 교육받은 아토피피부염 환자들의 후속 방문 시간은 줄어들고, 질병의 고통과 경제적 부담이 감소하며, 임상적 반응이 향상되었다⁸⁵. 따라서 우리는 아토피피부염의 효과적인 환자 관리를 위해 구조화된 아토피피부염 교육자료를 이용한 환자 교육을 고려할 것을 제안한다.

국소 요법

국소 코르티코스테로이드 (Topical corticosteroid)

아토피피부염 환자에서 증상 조절을 위하여 국소 코르티코스테로이드제의 사용을 권고한다 (권고 등급: A, 근거 수준: 1a, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 100%).

국소 코르티코스테로이드는 특히 급성기 아토피피부염의 염증을 억제하기 위해 흔히 사용된다. 코르티코스테로이드는 염증 유발 사이토카인의 생성을 감소시키고 항염증 매개체의 생성을 증가시키는 작용을 한다. 연령에 상관없이 코르티코스테로이드를 위약과 비교하여 아토피피부염 치료에 대한 효과를 조사한 무작위 대조군 연구에 따르면, 코르티코스테로이드는 급성 악화, 만성 아토피피부염, 아토피피부염 가려움증, 재발 예방에 효과적임이 보고되었다⁸⁷⁻⁹⁰.

아토피피부염 환자에서 중증도, 치료 부위 및 나이에 따라 적절한 강도의 국소 코르티코스테로이드제를 선택하여 사용할 것을 권고한다 (권고 강도: A, 근거 수준: 1a, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 100%).

아토피피부염 환자는 증상의 심각도, 적용 부위, 나이에 따라 적절한 강도의 코르티코스테로이드를 선택해 사용하는 것이 필요하다. 국소 코르티코스테로이드는 강도에 따라 7단계로 분류된다(부록 - 강도에 따른 국소 코르티코스테로이드 분류). 피부 발진의 심각도에 따라 적절한 단계를 선택하고 필요한 기간 동안 적절한 양을 사용하는 것이 중요하다. 중등증 및 약한 강도의 국소 코르티코스테로이드는 경증 아토피피부염의 증상인 피부 건조증, 약한 홍반, 각질 등을 치료하는 데 사용된다⁹¹. 중등증 및 강한 강도의 국소 코르티코스테로이드는 중등증 아토피피부염 증상인 중등증의 홍반, 각질, 구진, 긁은 자국 등을 치료하는 데 사용된다. 매우 강한 강도의 국소 코르티코스테로이드는 급성으로 진행 중인 심한 피부 병변을 보이는 중증 아토피피부염이나, 불응성의 심한 홍반, 붓기, 다발성 구진, 찰과상, 가려운 결절, 태선화 등을 보이는 심한 아토피피부염의 피부 병변을 치료하는 데 사용된다.

가려움증은 국소 코르티코스테로이드의 치료 반응을 평가하는 주요 증상으로, 가려움 수치 평가 척도(Numerical Rating Scale, NRS)를 통해 평가할 수 있다. 대부분의 국소 코르티코스테로이드제는 하루 한두 번의 사용으로 충분히 효과적이다⁹²⁻⁹⁵. 급성 악화 시에는 국소 코르티코스테로이드를 하루 두 번 바르는 것이 좋지만, 일부 연구에서는 하루 한 번의 사용으로도 충분하다고 보고하고 있다. 국소 코르티코스테로이드 사용을 줄이고 관련 부작용을 방지하기 위해서는 조기에 적절한 항염 치료를 시행하고, 급성 악화 시 집중적으로 국소 코르티코스테로이드를 사용하는 것이 효과적이다¹⁷. 비록 통제된 연구는 부족하지만, 국소 코르티코스테로이드 사용을 점진적으로 줄이는 것이 반동 현상(rebound phenomenon)을 방지하는 데 일반적으로 사용된다. 급성 악화 증상이 완화되면, 갑작스러운 중단보다는 국소 코르티코스테로이드의 사용 빈도를 줄이거나 낮은 강도로 전환하는 것이 좋다. 국소 코르티코스테로이드의 사용을 바로 중단할 수 있지만, 아토피피부염 재발 환자의 경우 유지 치료(proactive treatment)를 고려해야 한다. 국소 코르티코스테로이드 또는 국소 칼시뉴린 억제제의 적절한 양을 결정하는 데에는 앞서 설명한 FTU 방법이 주로 사용된다.

국소 코르티코스테로이드의 부작용으로는 피부 위축, 모세혈관 확장증, 흉터, 반상 출혈, 팽창선, 다모증, 입주위피부염, 탈색, 치유 지연, 접촉 피부염, 스테로이드 여드름 및 피부

감염 등의 피부 변화가 있다⁹⁶. 강한 국소 코르티코스테로이드를 장기간 사용하거나 얼굴, 목, 생식기 부위와 같이 흡수성이 높은 부위에 적용하거나 노인에게 사용하면 국소 부작용이 발생할 수 있다⁹⁷. 이는 사용 중단이나 적절한 치료로 해결될 수 있다^{98, 99}. 국소 부작용 발생을 줄이기 위해 국소 코르티코스테로이드를 선택할 때는 약물의 강도와 제형, 환자의 연령, 적용 부위 및 기간을 고려해야 한다.

눈꺼풀이나 안구 주위에 강력한 국소 코르티코스테로이드를 지속적 혹은 장기간 도포하면 백내장(cataract)이 발생할 수 있으나 아토피피부염 자체도 백내장의 위험 요인이기는 하다. 아토피피부염 환자가 눈을 긁거나 비비는 행위는 백내장 발생과 관련이 있을 수 있다¹⁰⁰⁻¹⁰². 그러나 안구 주위 부위에 강한 국소 코르티코스테로이드를 장기간 사용하는 것은 백내장이나 녹내장(glaucoma) 발생 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 권장되지 않는다. 대신 국소 칼시뉴린 억제제를 지속 치료제로 사용하는 것이 좋다.

강한 강도의 국소 코르티코스테로이드를 장기간 사용하는 경우 드물지만 전신 흡수 가능성이 있다¹⁰². 전신 부작용은 피부 장벽이 손상된 상태에서 경피 흡수로 인해 발생할 수 있다. 특히 소아의 경우 체중 대비 높은 체표면적으로 인해 고강도 국소 코르티코스테로이드를 장기간 대량 사용할 경우 시상하부-뇌하수체-부신 축의 억제가 발생할 수 있다⁹⁷.

아토피피부염 환자들의 코르티코스테로이드 부작용에 대한 두려움은 비교적 흔하며, 이는 아토피피부염 치료에 부정적 결과를 초래하기도 한다. 이에 임상 의는 환자 및 보호자들의 스테로이드 공포증을 인식하고 적절히 대응하는 것이 중요하다. 이를 위해 의사와 환자 간에 충분한 설명과 교육을 통해 신뢰를 구축하는 것이 필요하다. 또한, 강한 강도의 코르티코스테로이드를 장기간 사용할 경우 부작용의 가능성을 항상 염두해 두고 치료를 해야 한다¹⁰³⁻¹⁰⁵.

아토피피부염의 급성 악화 병변에 희석된 국소 코르티코스테로이드제를 사용하는 수성 밀폐 요법을 빠른 증상 호전을 위해 고려할 것을 제안한다 (권고 강도: B, 근거 수준: 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 92%).

수성 밀폐 요법(wet wrap therapy, WWT)은 감염의 증거가 없는 급성 아토피피부염 환자들에게 유익하다. 수성 밀폐 요법은 목욕 후 보습제, 낮은 강도의 국소 코르티코스테로이드제 또는 항염 크림 등을 도포한 후 미지근한 물에 적신 젖은 면, 거즈 또는 붕대 등으로 병변 부위를 감싸고 건조한 상태의 마른 거즈나 자극이 없는 면 옷으로 젖은 부위를 감싸서 시행할 수 있다. 수성 밀폐 요법은 최대 하루 동안 시행할 수 있다. 이는 피부를 보습하고 냉각시켜 염증을 줄이고 가려움을 완화하는 효과가 있다. 또한 가려움-긁기 사이클(itch-scratch cycle)을 방지하는 물리적 보호 기능도 한다. 이에 아토피피부염의 급성 악화 병변에 희석된 국소 스테로이드제를 사용하는 수성 밀폐 요법을 빠른 증상 호전을 위해 고려할 것을 제안한다.

국소 칼시뉴린 억제제 (Topical calcineurin inhibitors) ……

아토피피부염 환자에서 증상 조절을 위하여 국소 칼시뉴린 억제제의 사용을 권고한다 (권고 등급: A, 근거 수준: 1a, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 96%).

국소 칼시뉴린 억제제는 국소 스테로이드 부작용으로 치료가 어려운 아토피피부염에서 안전하고 효과적인 항염증 치료 옵션이다. 국소 칼시뉴린 억제제는 세포 내 칼시뉴린 활성을 억제하여 아토피피부염의 염증성 사이토카인과 매개체의 방출을 줄이는 작용을 한다^{106, 107}. 두 가지 국소 칼시뉴린 억제제가 있으며, 중등증에서 중증의 아토피피부염에 사용하는 타크로리무스 연고(tacrolimus ointment, 0.03% 및 0.1%)와 중등증의 아토피피부염에서 사용하는 피메크로리무스 크림(pimecrolimus cream, 1%)이 아토피피부염 치료에 승인되었다¹⁰⁸⁻¹¹⁰. 타크로리무스 0.03% 연고와 피메크로리무스 1% 크림은 2세 이상에서 사용할 수 있다. 두 연고는 2세 미만의 영아에서도 사용할 수 있을 정도로 안전하지만, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다^{111, 112}. 타크로리무스 0.1% 연고는 16세 이상의 아토피피부염 환자에게 사용이 승인되었다.

선행 연구에서 아토피피부염 환자의 타크로리무스 0.1%와 피메크로리무스 1%의 임상 효과를 비교한 연구를 진행하였다. 6주간의 사용 이후, 평균 습진중증도평가지수

(Eczema Area and Severity Index, EASI) 점수 감소율은 타크로리무스 0.1% 사용군은 54.1%, 피메크로리무스 1% 사용군은 34.9%로 보고되었으며, 무작위 대조군 연구에서도 연구자 전반적 평가(Investigator's Global Assessment, IGA) 점수 0-1 달성도 측면에서 타크로리무스 0.1%가 더 유의미한 효과를 보였다^{113, 114}. 타크로리무스 0.1% 연고의 항염증 효과는 다양한 강도의 코르티코스테로이드와 유사하다는 연구 결과도 있다^{115, 116}.

국소 칼시뉴린 억제제 도포 이후 작열감 등의 국소 반응이 심할 때 먼저 국소 코르티코스테로이드제를 사용한 후 국소 칼시뉴린 억제제의 변경도포를 고려할 것을 제안한다 (권고 등급: B, 근거 수준: 5, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 72%).

많은 임상시험에서 국소 칼시뉴린 억제제의 안전성 데이터가 보고되었고, 타크로리무스 10년 연구와 피메크로리무스 5년 연구의 장기 안전성 프로파일로 아토피피부염 치료에서의 국소 칼시뉴린 억제제의 안정성이 증명된 바 있다^{115, 117}. 국소 칼시뉴린 억제제 사용으로 인한 국소 부작용으로는 사용 부위의 작열감, 가려움증, 발적이 있다. 특히 급성 염증이 있는 피부에 타크로리무스 연고를 사용할 때 피메크로리무스 크림보다 이러한 부작용이 더 흔하게 나타난다. 심각한 염증이 동반된 피부에는 국소 코르티코스테로이드를 먼저 사용한 후 국소 칼시뉴린 억제제로 전환하는 것을 권장한다^{118, 119}.

국소 칼시뉴린 억제제 치료 중에는 세균 감염이나 단순포진, 전염성 물렁종, 사마귀와 같은 바이러스 감염의 가능성도 있다. 일부 연구에서는 국소 칼시뉴린 억제제의 사용이 감염 위험을 증가시킨다고 보고하였으나¹²⁰, 많은 임상 연구에서는 이들의 상관 관계를 명확히 입증하지 못했거나 일시적 바이러스 감염의 증가만이 확인된 바 있다^{115, 121}.

아토피피부염 환자의 민감한 부위(얼굴, 접히는 부위, 서혜부 등)의 병변에 국소 칼시뉴린 억제제의 사용을 권고한다 (권고 등급: A, 근거 수준: 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 98%).

국소 칼시뉴린 억제제는 피부 위축 위험이 없이 장기간 사용이 가능해 눈꺼풀, 입주위, 생

식기, 겨드랑이 또는 서혜부와 같은 민감한 부위에 국소 코르티코스테로이드보다 선호되며 장기 사용에도 적합하다¹²². 미국 식품의약국(FDA)에서는 국소 칼시뉴린 억제제 사용시 암 발생 위험에 대한 블랙박스 경고(black box warning)를 발표했으나, 몇몇 장기 안전성 연구에서는 국소 칼시뉴린 억제제 사용이 림프종의 상대적 발생 위험을 증가시키지만 다른 암의 위험도는 증가시키지 않는다고 보고하였다¹²³. 타크로리무스 연고를 장기간 사용한 소아 아토피피부염 환자의 10년 추적 관찰 연구에서는 악성 종양의 위험도가 증가하지 않았다¹²⁴. 그러나 국소 칼시뉴린 억제제의 발암 위험을 정확히 분석하기 위해서는 추가적인 장기 추적 조사와 대규모 연구가 필요하다.

아토피피부염의 호전된 병변 부위에 재발 예방을 위하여 중등도의 국소 코르티코스테로이드제 또는 국소 칼시뉴린 억제제를 주 2~3회로 규칙적으로 도포하는 유지치료를 권고한다 (권고 등급: A, 근거 수준: 1a, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 94%).

호전된 아토피피부염의 재발 방지를 위해 중등도의 국소 코르티코스테로이드 또는 국소 칼시뉴린 억제제를 주 2~3회 규칙적으로 도포하는 유지치료를 권고한다. 급성 악화가 개선된 후, 국소 칼시뉴린 억제제를 사용한 장기 관리는 아토피피부염의 악화 예방과 질병 관리에 효과적이다^{125, 126}.

기타 국소 항염증제

(1) 국소 PDE-4 억제제 (Topical phosphodiesterase 4 (PDE-4) inhibitors)

국소 PDE-4 억제제(크리사보롤 2% 연고)는 미국, 유럽연합, 캐나다, 호주, 이스라엘, 홍콩에서 아토피피부염에 사용하도록 승인되었다. 이 약은 2세 이상 환자의 경증 및 중등증 아토피피부염 치료에 사용될 수 있으나, 현재 국내에서는 사용이 승인되지 않은 상태이다.

PDE-4의 억제는 세포 내 cAMP를 증가시켜 염증성 사이토카인의 감소를 유발한다. 한 체계적 문헌고찰 연구에 따르면, 크리사보롤(crisaborole)은 아토피피부염 치료에 효과적

인 것으로 확인되었으나, 현재까지 국소 코르티코스테로이드나 국소 칼시뉴린 억제제와 PDE-4 억제제의 효능을 직접 비교한 데이터는 없는 실정이다¹²⁷.

(2) 국소 야누스 키나제 (JAK) 억제제 (Topical Janus kinase inhibitor)

야누스 키나제(Janus kinase, 이하 JAK) 억제제는 세포 내 신호 전달을 억제하여 면역 세포의 활성화에 중요한 역할을 한다. 중등증 및 중증 아토피피부염 환자를 대상으로 한 여러 임상 연구 데이터에 따르면, 국소 JAK 억제제는 위약 대조군 그룹에 비해 발진 점수를 낮추고 아토피피부염 가려움증을 완화하는 데 효과적이었다^{128, 129}. 모낭염, 여드름, 자극, 카포시 수포모양발진(Kaposi's varicelliform eruption), 단순 포진, 접촉성 피부염 등의 국소 부작용이 보고되었다.

국소 룩소리티닙(ruxolitinib) 크림은 2021년 미국 식품의약국(FDA)에서 12세 이상 환자의 경증 및 중등증 아토피피부염의 치료제로 승인되었다. 룩소리티닙은 강력한 선택적 JAK1/2 억제제이다. 국소 델고시티닙(delgocitinib) 연고는 2020년에 일본에서 2세 이상의 환자에게 사용하도록 승인되었다. 델고시티닙은 JAK1, JAK2, JAK3, 티로신 키나아제 2(tyrosine kinase 2, TYK2)를 포함한 모든 JAK 계열을 억제한다.

국소 JAK 억제제는 각 도포제의 사용 지침에 따라 사용해야 한다. 국소 룩소리티닙 크림 도포 시에는 바르는 면적이 체표면적의 20%를 넘지 않아야 하며, 주당 최대 사용량은 최대 60g이다¹²⁸. 국소 델고시티닙은 하루 두 번 병변 부위에 도포해야 하며, 한 번 도포 시 최대 도포 용량은 5g이다¹²⁹. 경피 흡수를 줄이기 위해 밀봉 드레싱 치료나 피부가 까진 부위 또는 점막에 도포하는 것은 피해야 한다. 경구용 JAK 억제제 사용 시 심각한 감염, 림프종 및 고형 종양과 같은 악성 종양, 주요 심혈관계 이상 반응 및 혈전증이 보고된 바 있으므로, 피부를 통한 전신 흡수를 줄이기 위하여 도포제별 사용 지침에 따라 사용해야 한다.

(3) 국소 항소양제

국소 마취제 (Topical anesthetics)

한 증례 연구에서는 국소 마취제(폴리도카놀, polidocanol)와 5% 요소(urea)의 병용 치

료의 효과가 확인된 바 있다¹³⁰. 그러나 현재까지 통제된 임상 연구는 부족하다. 따라서 아토피피부염의 가려움증 치료에 국소 마취제를 일상적으로 사용하는 것은 권장되지 않는다.

국소 캡사이신 (Topical capsaicin)

캡사이신은 매운 고추의 주성분이다. 캡사이신은 TRPV1 이온 채널에 결합하여 가려움증을 완화할 수 있다. 선행 연구들에서 캡사이신은 다양한 피부 질환에서 항소양 효과를 보이는 것이 확인되었다. 캡사이신이 아토피피부염 환자의 가려움을 완화한다는 보고가 있으나¹³¹, 이와 관련한 대조군 연구는 현재까지 보고되지 않았다.

국소 독세핀 (Topical doxepin)

국소 독세핀 크림은 세 건의 대조군 연구에서 아토피피부염 환자에서 항소양 효과를 보임을 확인하였다. 이 제제 도포 시에 접촉 알레르기나 전신 흡수로 인한 졸음을 발생할 수 있다. 현재까지 국소 독세핀에 대한 무작위 대조군 연구는 부족한 실정이다.

전신 치료

사이클로스포린 (Cyclosporine)

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 사이클로스포린의 사용을 권고한다. (권고 등급: A, 근거 수준: 1a, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 98%).

사이클로스포린은 인터루킨-2 및 기타 여러 사이토카인의 전사를 효과적으로 억제하는 친유성 순환 폴리펩타이드이다. 사이클로스포린은 아토피피부염의 발병에 중요한 역할을 하는 T 세포의 활성화를 억제한다¹³².

이 약의 권장 복용량은 하루 2.5-5mg/kg이다. 초기 고용량(4-5mg/kg)의 사용은 더 빠른 치료 반응을 보일 수 있다. 한 메타분석 결과에 따르면, 저용량 사이클로스포린(≤3mg/

kg)을 2주 투여 시 질병 중증도가 평균 22% 감소하였고, 사이클로스포린 4mg/kg 이상 투여 시 중증도가 40% 감소함이 보고되었다¹³³. 일반적으로 증상의 급성 악화 시에는 4-5mg/kg을 단기간 사용하는 것을 권장한다.

사이클로스포린은 성인 아토피피부염 환자의 임상 징후 점수, 환자 보고 점수, 삶의 질 개선 측면에서 위약보다 우수함이 한 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구에서 확인되었다¹³⁴. 한 메타분석 연구에서 6-8주 동안의 사이클로스포린 치료는 아토피피부염의 임상 중증도 지수를 평균 55% 개선시키는 것으로 보고하였다¹³³. 또한, 한 직접 비교 임상시험(head to head trial)에서 사이클로스포린은 프레드니솔론, 정맥 내 면역글로불린, 광선 치료(phototherapy)보다 치료 효과가 우수하고 장용 코팅 mycophenolate sodium과 유사한 효능을 보임이 확인되었다¹³⁵. 8주 차까지 사이클로스포린 하루에 2.5mg/kg를 사용하는 것의 효과는 메토트렉세이트를 주당 15mg 사용하는 것보다 중등증에서 중증의 아토피피부염 개선에 더 효과적이었다¹³⁶.

흔히 나타나는 부작용으로는 신독성, 고혈압, 떨림, 두통, 감각 이상, 다모증, 치은 증식, 위장 증상, 고중성지방혈증, 감염에 대한 감수성의 증가가 있다¹³⁷. 한국인 146명의 환자를 대상으로 한 장기 연구에서는 13건의 이상사례가 보고되었고, 여기에는 신기능 장애 1건, 혈압 상승 8건, 위장 장애 3건, 다모증 1건이 포함되었다¹³⁸. 사이클로스포린의 장기 사용은 최대 1년까지 권장될 수 있으나, 연구들의 공개 시험 설계(open-label design)와 높은 중도 탈락률로 인해 근거는 제한적이다¹³⁵.

아토피피부염 환자에서 사이클로스포린 복용 시 부작용 발생 확인을 위해 정기적인 혈압 측정과 모니터링 검사를 권고한다 (권고 등급: A, 근거 수준: 1a, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 98%).

사이클로스포린 사용으로 인한 부작용 발생을 모니터링하기 위해 매 방문 시 혈압을 측정하고, 약물 복용을 시작할 때와 약물 용량이 증가함에 따라 수개월 동안 2-4주마다 실험실 검사를 수행해야 한다. 유지 기간 동안에는 최소 3개월에 한 번씩 전혈구 수, 지질 성분, 신장 및 간 기능을 포함한 실험실 검사를 수행해야 한다. 치료 전에는 만성 감염(B/C형 간염,

HIV) 및 결핵 검사가 권장된다¹³⁷.

메토트렉세이트 (Methotrexate)

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 메토트렉세이트의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다 (권고 등급: B, 근거 수준: 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 84%).

메토트렉세이트의 항염증 기전은 아데노신 경로와 DNA(deoxyribonucleic acid), RNA(ribonucleic acid) 합성 방해를 통한 T 세포 활성화 억제를 통해 진행된다¹³⁹. 메토트렉세이트는 JAK-STAT 경로의 억제를 통해 항염증 및 면역조절 작용을 나타내기도 한다¹³⁹.

성인 아토피피부염 환자의 경우, 메토트렉세이트의 초기 투여량은 주당 5-15mg이며, 최대 투여량은 주당 25mg이다¹⁹. 현재까지 메토트렉세이트와 위약을 비교한 무작위 대조 임상시험은 없다. 중증 아토피 피부염에 대한 메토트렉세이트와 아자티오프린의 무작위 대조 임상시험에서 메토트렉세이트는 아자티오프린과 동등한 효과가 있음이 확인되었고, 치료 12주 후 아토피피부염 중증도 점수(SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD)가 평균 42% 개선됨이 확인되었다¹⁴⁰. 해당 연구의 5년 추적 관찰 연구의 결과에서도 메토트렉세이트 그룹과 아자티오프린 그룹의 아토피피부염 중증도 점수(SCORAD) 평균의 상대적 감소율이 비슷하게 나타났다(53%, 54%)¹⁴¹. 8주 차에 메토트렉세이트를 주당 15mg 투여한 군은 사이클로스포린을 하루에 2.5mg/kg 투여한 군보다 임상적 효과가 떨어졌다. 그러나 메토트렉세이트 용량을 주당 25mg으로 늘렸을 때 환자의 92%(24명 중 22명)가 20주 차에 습진중증도평가지수(EASI) 50에 도달했다¹³⁶. 국내 후향적 연구에서 메토트렉세이트 치료의 초기 반응은 5.8±3.7주 후에 나타났다. 유지 용량 중앙값은 주당 11.7±2.1mg였다. 60.8%의 환자는 아토피피부염의 성공적인 치료 효과를 보였고, 39.2%의 환자는 아토피피부염의 경미한 개선이나 전혀 개선되지 않은 결과를 보였다¹³⁹.

메토트렉세이트의 주요 부작용은 골수 억제, 간 독성, 특발성 폐 섬유증이다. 그러나 이런

부작용은 매우 드물며, 메토티렉세이트는 비교적 안전한 장기 치료법이다^{139, 141, 142}.

메토티렉세이트 사용으로 인한 부작용 발생을 모니터링하기 위해서 약제 사용 최초 2개월 동안은 2주마다, 복용량을 늘린 후에는 8~12주마다 전혈구 수, 신장 및 간 기능 검사를 해야 한다. 누적 복용량에 따라 제3형 프로콜라겐 펩타이드 분석(type III procollagen peptide assay), 섬유 스캔 또는 간 생검을 실시할 수 있다^{19, 137}. 치료 전에 만성 감염(B/C형 간염, HIV) 및 결핵 검사를 실시하는 것을 권장한다.

아자티오프린 (Azathioprine)

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 아자티오프린의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다 (권고 강도: B, 근거 수준: 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 58%).

아자티오프린은 생체 내에서 대사산물인 6-mercaptopurine으로 빠르게 전환되는 전구 약물로, 내인성 퓨린의 기능을 방해하여 DNA, RNA, 단백질의 합성을 방해하는 thioguanine nucleotide이다. 아자티오프린은 유사 분열, 호중구, 단핵구의 형성을 억제하고 프로스타글란딘 합성을 억제한다¹⁴³.

아자티오프린의 대사는 thiopurine methyltransferase(TPMT) 활성 수준에 따라 달라진다. TPMT 수치가 정상인 경우 성인은 하루 1~3mg/kg의 아자티오프린 치료가 가능하다¹⁴⁴. 아자티오프린 치료를 시작하기 전에 TPMT 결과를 확인할 수 없는 경우 전혈구와 간 기능 수치를 면밀히 모니터링하면서 약 4~6주 동안 표준 용량의 절반을 투여해야 한다¹⁹. 신장 및 간 기능이 손상된 환자의 경우 용량을 조정해야 한다¹⁴³.

현재까지 아토피피부염에서 아자티오프린의 효과를 확인한 임상시험은 성인 환자를 대상으로만 실시되었다. 이 중 2건의 임상시험은 아자티오프린과 위약의 효과를 비교했다^{145, 146}. 이 위약 비교 임상시험에서 아자티오프린은 12주간의 치료 후 아토피피부염의 중증도

점수를 26-36% 유의하게 감소시켰다^{145, 146}. 아자티오프린과 메토티렉세이트를 비교한 연구에 따르면, 두 치료법은 성인의 임상 징후 점수, 환자 중심 습진 척도(POEM), 건강 관련 삶의 질 및 전반적인 질병 중증도 면에서 동등하게 효과적인 것으로 나타났다¹⁴¹. 부작용으로는 위장 불편감, 과민 반응, 골수 억제, 간독성 등이 있다¹⁴³.

치료 시작 전에 기준 TPMT 수치를 확인하는 것이 좋으며, 효소 활성이 낮거나 없는 환자는 아자티오프린의 사용을 금한다¹⁴⁴. 치료 시작 전 전혈구 수, 신장 기능 및 간 기능 검사는 필수적이다¹⁴⁴. 치료 전 만성 감염(B/C형 간염, HIV) 및 결핵 검사가 권장된다. 처음 2개월 동안은 2주마다, 용량을 늘린 후에는 8~12주마다 전혈구수, 신장 및 간 기능 검사를 해야 한다¹³⁷.

마이코페놀레이트 모페틸 (Mycophenolate mofetil)

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 마이코페놀레이트 모페틸의 제한적 사용을 제안한다 (권고 강도: C, 근거 수준: 4, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 62%).

마이코페놀레이트 모페틸은 이노신 모노포스페이트 탈수소효소를 억제하여 새로운 구아닌 뉴클레오티드 합성을 차단하는 방식으로 면역 억제 작용을 나타낸다¹⁴⁷.

마이코페놀레이트 모페틸은 하루 0.5g으로 시작하여 임상 반응에 따라 하루 최대 3g까지 증량할 수 있다. 권장 복용량은 1일 1~2g이다¹⁴⁸. 마이코페놀레이트 모페틸의 아토피피부염에서의 치료 효과에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구에서는 77.6%의 환자가 마이코페놀레이트 모페틸 투여 이후 아토피피부염 증상의 부분 또는 완전 관해에 도달하였다고 보고한 바 있다¹⁴⁷. 초기 효과가 관찰되는 데 걸리는 평균 시간은 6.8주였으며, 중증도 점수(SCORAD)는 47.7점에서 29.7점으로 유의하게 감소했다¹⁴⁷. 8.2%의 증례에서는 재발이 발생하였다¹⁴⁷. 마이코페놀레이트 모페틸은 아토피피부염 환자의 유지 치료제로 사이클로스포린만큼 효과적이다. 그러나 마이코페놀레이트 모페틸의 임상적 개선은 사이클로스포린에 비해 늦게 나타나는 것으로 여겨진다¹⁴⁹.

마이코페놀레이트 모페틸의 내약성은 일반적으로 좋은 편이나 흔히 관찰되는 부작용으로는 위장 증상, 두통, 독감 유사 증상, 피로 등이 있다. 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증 또는 간 기능 변화와 같은 심각한 부작용은 다른 면역 조절제에 비해 드물게 발생한다¹⁴⁹. 마이코페놀레이트 모페틸로 인한 부작용 발생을 모니터링하기 위하여, 처음 2개월 동안은 2주마다, 그 후에는 8~12주마다 전혈구 수, 신장 및 간 수치 검사를 시행한다¹³⁷. 치료 전에 만성 감염(B/C형 간염, HIV) 및 결핵 검사가 권장된다¹³⁷.

전신 코르티코스테로이드

장기간 경구 코르티코스테로이드의 사용은 부작용 발생의 우려가 있어 권고하지 않는다 (권고 강도: D, 근거 수준: 5, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 96%).

코르티코스테로이드는 활성화된 B 세포의 NF-κB(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), 활성화 단백질(AP)-1의 전사 활성을 억제하고 전염증성 사이토카인의 합성을 억제하여 항염증 작용을 유도한다¹⁵⁰. 전신 코르티코스테로이드는 아토피피부염의 임상 증상을 극적으로 개선시키지만, 일반적으로 부작용과 반동 현상(rebound phenomenon)으로 인해 투여 시 주의가 필요하다¹³⁷. 급성 악화 시 1-2주 이내로 사용하도록 권장되며, 추천되는 권장량은 하루 0.5mg/kg이다.

전신 코르티코스테로이드의 아토피피부염에서의 효과를 알아보기 위한 소아를 대상으로 한 2건의 무작위 대조군 임상시험과 성인을 대상으로 한 1건의 임상시험이 실시된 바 있다. 소아에서 전신 코르티코스테로이드는 검증되지 않은 임상 징후 점수 및 환자 보고 점수(가려움증, 총 증상 점수) 호전 측면에서 위약보다 우수했다^{134, 151}. Schmitt 등¹⁵²은 중증 습진 환자를 대상으로 프레드니솔론을 2주 복용한 후 4주간 위약을 복용한 군과 사이클로스포린의 6주 투여군의 효과를 비교하기 위한 이중 맹검 무작위 대조군 연구를 실시하였다. 두 그룹 간의 반응률(SCORAD 50)에는 유의미한 차이가 없었으나, 사이클로스포린 투여군은 활성 치료 종료 시 12주 추적 관찰 기간 동안 치료 종료 시 달성한 SCORAD 50과 재발이 없는 경우를 포함하는 1차 평가 변수인 안정적 관해 도달률과 관련하여 경구

프레드니솔론 투여군보다 우월함이 확인되었다¹⁵².

전신 코르티코스테로이드의 만성 사용으로 인한 심각한 부작용으로는 고혈압, 당뇨병, 포도당 과민증, 위염, 체중 증가, 골다공증, 피부 위축, 녹내장, 쿠싱 증후군, 정서적 불안정성 등이 있다¹⁵³. 급성기에 단기간 사용하는 전신 코르티코스테로이드 요법의 경우 표준화된 실험실적 모니터링 권고안이 존재하지는 않는다. 따라서 모니터링은 환자의 개별적인 필요에 따라 이루어져야 한다¹⁹.

알리트레티노인 (Alitretinoin)

손습진을 동반한 아토피피부염 환자에서 손습진 증상 개선을 위해 알리트레티노인의 제한적 사용을 제안한다 (권고 강도: C, 근거 수준: 4, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 70%).

알리트레티노인의 생물학적 효과는 레티노산 수용체 A(RAR) 및/또는 레티노산 수용체 X(RXR)에 의해 매개된다¹¹⁸. RAR과 RXR은 피부의 세포 분화, 증식 및 염증을 조절한다. 알리트레티노인은 만성 손 습진의 경구 치료제로 사용되어 왔다¹⁵⁴.

일반적으로 알리트레티노인의 권장 복용량은 하루 10-30mg이다. 중등증 아토피피부염 및 아토피성 만성 손 습진 성인 환자 6명을 대상으로 12주 동안 매일 30mg의 알리트레티노인으로 치료 시, 손바닥 병변(수정된 총 병변 증상 점수)과 아토피피부염의 손바닥 외 증상(SCORAD) 모두에서 50% 이상의 임상적 개선이 관찰되었다¹⁵⁵.

알리트레티노인의 기형 유발성은 가장 심각한 부작용이다. 가장 흔하게 보고된 부작용은 두통, 점막 피부 반응, 고지혈증, 유리 T4 및 갑상선 자극 호르몬(TSH)의 감소이다¹¹⁸. 알리트레티노인의 적절한 사용을 위하여 치료 전과 치료 중 간 기능 수치, 지질 수치, TSH 및 유리 T4 수치를 모니터링해야 한다.

생물학적 제제 (Biologics)

두필루맵 (Dupilumab)

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 성인 및 소아청소년 아토피피부염 환자에서 두필루맵의 사용을 권고한다 (권고 강도: A, 근거 수준: 1a, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 98%).

아토피피부염의 핵심 발병 기전은 피부 장벽 기능의 결함과 인터루킨-4 및 인터루킨-13과 같은 Th2 사이토카인의 활성화가 염증을 유발하는 비정상적인 면역 조절 과정에 있다. 두필루맵은 인터루킨-4 수용체의 알파 서브유닛에 결합하여 인터루킨-4 및 인터루킨-13의 신호를 억제하는 완전 인간 IgG4 단일 클론 항체이다. 두필루맵은 이를 통해 아토피피부염에서 Th2 매개 면역 반응을 감소시키고 면역 글로불린 E(IgE), 주요 염증성 사이토카인 및 케모카인의 생성을 감소시켜 염증을 완화하고 피부 장벽 기능을 개선한다^{156, 157}. 현재 국내에서 두필루맵은 국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 및 중증 성인(18세 이상), 청소년(12~17세) 및 소아(6개월~11세)의 아토피피부염 치료제로 승인되었다¹⁵⁸. 또한, 제2형 염증성 질환인 중증 호산구성 천식 및 코 폴립을 동반한 만성 비부비동염에도 승인을 받았으며, 미국에서는 호산구성 식도염과 결절성 소양증에도 승인을 받았다. 2021년 대한아토피피부염학회 아토피피부염 치료지침¹⁵⁹과 2022년 유럽의 아토피피부염 치료 가이드라인에서는 두필루맵의 사용을 권장하고 있다¹⁶⁰.

성인 대상 두필루맵의 3상 임상시험인 LIBERTY AD SOLO1, SOLO2, CHRONOS, CAFÉ에서는 두필루맵의 사용이 습진중증도평가지수(EASI), IGA, SCORAD 등의 객관적 중증도 지표 뿐만 아니라 환자가 평가하는 지표들인 소양증 및 삶의 질 측면에서도 유의미한 개선을 보였음을 보고하였다¹⁶¹⁻¹⁶³. 특히, LIBERTY AD SOLO1 및 SOLO2 임상시험에서는 16주 차에 48%(위약군 13% 대비)가 1차 유효성 변수인 EASI 75에 도달한 것으로 나타났다¹⁶³. 4년간의 오픈라벨 연장 연구 결과, 90.9%가 EASI 75에 도달하였고, 91.1%가 EASI 점수의 감소를 보였으며, 68.7%의 환자에서 가려움증이 감소한 것으로 보고되었다¹⁶⁴. 3,303명의 아토피피부염 환자를 대상으로 한 22건의 실사용 연구(real-world

studies)에 대한 메타분석에 따르면, 두필루맵 치료 시 16주 차에 59.8%가 EASI 75를 달성하는 것으로 나타났다¹⁶⁵. 국내 실사용 연구(real-world studies)를 기반으로 한 두필루맵의 치료 효과는 다른 국가들에서 보고한 효과들과 일치한다^{166, 167}. 두필루맵 투여 16주 차에 56.1%, 52주 차에 90.2%가 EASI 75에 도달한 것으로 나타났다¹⁶⁸. 현재 두필루맵의 치료 효과를 예측하기 위한 다양한 바이오마커가 제안되고 있으며, 남성, 호산구 증가, 젖산 탈수소효소 증가와 같은 요인이 두필루맵의 효능 감소와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다¹⁶⁹. 특히 두필루맵이 효과가 없는 경우에는 접촉성 피부염, 옴, 피부 T 세포 림프종 등 아토피피부염과 유사한 증상이 있는 다른 피부 질환이 있는지 확인하는 것이 필수적이다¹⁷⁰.

성인 아토피피부염의 경우 두필루맵 피하 주사는 600mg의 초기 용량과 2주마다 300mg의 유지 용량으로 투여한다. 두필루맵 치료는 국소 코르티코스테로이드, 국소 칼시뉴린 억제제, 광선 요법 등과 효과적으로 병용할 수 있다. 치료 효과가 충분하지 않은 경우 제한적으로 경구 면역 조절제 또는 경구 JAK 억제제와의 병용을 고려할 수 있으며, 전신 약제를 번갈아 가며 사용하는 것이 도움이 될 수 있다^{171,172}.

두필루맵은 일반적으로 내약성이 우수하며 주기적인 혈액 검사는 필요하지 않다. 현재 진행 중인 오픈 라벨 연장 연구에서 최대 4년까지의 임상 결과가 보고되었으며, 새로운 안전성 우려는 없었다¹⁶⁴. 보고된 이상 반응으로는 결막염, 상기도 감염, 단순 포진, 주사 부위 반응, 두통 등이 있다. 일부 환자는 몇 주에서 몇 달 후에 눈 관련 부작용(각막염, 결막염, 안구 건조증, 안구 소양증, 안검염)을 경험하는 것으로 보고되었다. 대부분 심각하지 않으며 온찜질, 인공 눈물, 항히스타민 안약으로 조절되었다¹⁷³. 두필루맵 사용 후 발생하는 두경부 홍반은 일반적으로 6개월 이내에 나타날 수 있으며, 접촉피부염, 지루피부염, 주사, 국소 스테로이드 사용에 의한 병변일 수도 있다¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. 따라서 본 가이드라인에서는 국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 성인 및 소아청소년 아토피피부염 환자에서 두필루맵의 사용을 권고한다.

트랄로키누맙 (Tralokinumab)

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 트랄로키누맙의 사용을 권고한다
(권고 강도: A, 근거 수준: 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥ 7]: 88%).

트랄로키누맙은 아토피피부염 발병에 관여하는 주요 사이토카인인 인터루킨-13을 특이적으로 표적하여 중화시키는 완전 인간 고친화성 IgG4 단일 클론 항체이다. 트랄로키누맙은 인터루킨-13을 억제함으로써 아토피피부염의 핵심인 염증 반응을 감소시킨다¹⁷⁷. 이 약은 국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 성인 및 청소년 아토피피부염 환자에게 사용된다. 트랄로키누맙은 2021년 유럽의약품청(EMA)과 미국 식품의약품국(FDA), 2023년 한국 식품의약품안전처(MFDS)에서 승인을 받았다.

임상 3상 시험을 통해 트랄로키누맙은 아토피피부염 환자의 피부 증상 개선, 가려움증 감소, 삶의 질 향상에 효능이 있음을 입증했다^{178, 179}. 트랄로키누맙의 사용은 EASI 및 IGA 점수와 같은 1차 평가변수에서 유의미한 개선을 보일 수 있음을 확인하였다. 트랄로키누맙 단독 요법의 효과를 확인한 ECZTRA 1, 2에서 각각 25.0%와 33.2%의 환자(위약 12.7%, 11.4%)들이 EASI 75에 도달하였으며, 필요에 따라 국소 코르티코스테로이드와 병용하여 트랄로키누맙의 국소 요법과의 병용 요법의 효과를 확인한 ECZTRA 3에서는 16주 차에 EASI 75에 도달한 환자의 비율이 56.0%(위약 35.7%)로 더 높음을 확인하였다. 트랄로키누맙의 임상 연구를 오픈 라벨(open-label)로 2년 연장한 결과, EASI 75가 82.5%에 도달하는 등 아토피피부염이 지속적으로 개선된 것으로 나타났다¹⁸⁰. 트랄로키누맙 치료의 효능과 안전성은 실사용연구(real-world study)에서도 증거를 뒷받침한다¹⁸¹.

트랄로키누맙은 600mg의 초기 투여 용량으로 시작하여 격주로 300mg을 피하 주사로 투여한다. 16주 후에 피부가 깨끗하거나 거의 깨끗해진 환자의 경우 4주마다 트랄로키누맙을 투여하는 것을 고려할 수 있다.

트랄로키누맙은 양호한 안전성 프로파일을 보여준다. 일반적인 부작용으로는 바이러스나

상기도 감염, 결막염, 주사 부위 반응 등이 있다¹⁸². 트랄로키누맙은 두필루맙에 비해 안구 합병증 발생률이 낮은 것으로 보인다. 최대 2년까지의 트랄로키누맙의 장기 안전성 프로파일에서 새로운 안전성 우려는 나타나지 않았다. 트랄로키누맙 치료에는 특별한 생화학적 또는 도구적 모니터링이 필요하지 않다. 따라서 국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 트랄로키누맙의 사용을 권고한다.

레브리키주맙과 네몰리주맙 (Lebrikizumab and nemolizumab)

1) 레브리키주맙 (Lebrikizumab)

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 레브리키주맙/네몰리주맙의 사용을 고려할 것을 제안한다
(권고 강도: B, 근거 수준: 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥ 7]: 86%).

레브리키주맙은 수용성 인터루킨-13을 표적으로 하는 고친화성 IgG4 단일클론 항체로, 인터루킨-4R α /인터루킨-13R α 1 이종지중체 수용체 신호 복합체의 형성을 방지하고 아토피피부염에 관여하는 중요한 경로를 억제한다¹⁸³.

임상 3상 시험에서 레브리키주맙 단독 요법(ADvocate1 및 ADvocate2)¹⁸³과 레브리키주맙과 국소 코르티코스테로이드 병용 요법(ADhere)¹⁸⁴은 성인과 청소년의 중등증 및 중증 아토피피부염 징후와 증상을 유의하게 개선하는 것으로 나타났다. 단독 요법 임상시험에서 참가자의 52.1%와 58.8%가 16주 차에 EASI 75 반응을 보인 반면, 위약 그룹은 각각 18.1%와 16.2%에 그쳤다. 레브리키주맙은 국소 코르티코스테로이드와 병용할 경우 더 높은 수준의 효능을 나타낼 수 있는 잠재력을 보여주었다¹⁸⁴.

레브리키주맙은 기저 및 2주 차에 500mg의 초기 투여 용량으로 투여한 후 2주마다 250mg을 피하 주사한다. 레브리키주맙 투여군에서 가장 흔하게 보고된 치료 관련 부작용은 결막염, 두통, 고혈압, 주사 부위 반응, 단순포진 감염이었다. 그러나 대부분은 경증

또는 중등증의 부작용이었으며 이는 치료 중단으로 이어지지 않았다¹⁸⁵. 레브리키주맙은 중등증 및 중증 아토피피부염 환자의 중증도를 낮추고 삶의 질을 개선하는 데 효과가 있는 것으로 나타났다.

2) 네몰리주맙 (Nemolizumab)

인간화 단클론 항체인 네몰리주맙은 주로 아토피피부염과 관련된 소양증을 치료하기 위해 개발된 인터루킨-31 수용체 알파 사슬을 표적으로 하는 항체이다¹⁵⁶. 2022년 일본에서 네몰리주맙의 사용이 승인되었다¹⁸⁶.

국소 치료제와 병용한 3상 임상시험에서 네몰리주맙은 가려움증 및 아토피피부염 증상을 유의하게 개선시키는 것으로 나타났는데, 네몰리주맙 투약군은 가려움증 VAS 점수가 평균 42.8% 감소한 반면 위약군은 21.4% 감소한 것으로 나타났다. 또한, EASI 점수도 각각 45.9%와 33.2% 감소했다¹⁸⁷. 네몰리주맙의 경우 68주까지의 장기적인 효과도 확인되었다¹⁸⁸.

일본에서 승인된 네몰리주맙의 아토피피부염 치료 용량은 4주마다 60mg 피하 주사이다. 임상시험에서 보고된 부작용으로는 아토피피부염의 악화, 주사 관련 반응, 사이토카인 이상, 두통, 말초 부종, 혈중 크레아틴 포스포키나제 수치 증가 등이 있다^{187, 188}.

오말리주맙 (Omalizumab)

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 오말리주맙의 제한적 사용을 제안한다 (권고 강도: C, 근거 수준: 3b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 34%).

오말리주맙은 인간화 단클론 항-IgE 항체로, 주로 IgE에 결합하여 IgE를 중화함으로써 주로 알레르기성 천식과 만성 두드러기의 치료에 사용한다. 대부분의 아토피피부염 환자는

혈청 IgE 수치가 상승하지만, 아토피피부염의 발병 기전에서 IgE의 정확한 역할은 아직 명확하지 않은 실정이다¹⁸⁹.

여러 대조군 및 비대조군 연구와 증례 보고에서 아토피피부염에서의 오말리주맙 치료의 다양한 수준의 치료 성공률이 관찰되었다. 오말리주맙은 IgE 수치가 매우 높은 환자에 비해 IgE 수치가 낮은 아토피피부염 환자에게 더 효과적인 것으로 나타났다¹⁸⁹⁻¹⁹¹. 최근의 ADAPT 연구에 따르면 오말리주맙은 위약에 비해 중증 아토피피부염 및 IgE 수치가 매우 높은 소아 환자에서 질병 중증도를 완만하게 감소시키고 삶의 질을 개선시키는 것으로 나타났다¹⁹². 그러나 많은 연구들에서 표본 크기가 작고 위약 효과가 강하여 오말리주맙의 아토피피부염에서의 효능에 대한 결론을 내리기에는 한계가 있다. 오말리주맙은 일반적으로 2~4주마다 150~600mg의 용량을 투여한다.

오말리주맙은 일반적으로 내약성이 우수하다. 일반적인 부작용으로는 주사 부위 반응, 두통, 부비동염 등이 있다. 일부 긍정적인 결과에도 불구하고, 아토피피부염에서 오말리주맙에 대한 반응의 다양성으로 인해 국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 오말리주맙의 제한적 사용을 제안한다.

전신 면역 억제제 또는 경구용 JAK 억제제의 선택적 추가

생물학적 제제로 적절히 조절되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 전신 면역 억제제 또는 경구 JAK 억제제 추가 투여의 제한적 사용을 제안한다 (권고 강도: C, 근거 수준: 4, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 74%).

아토피피부염은 제2형 염증성 질환이지만 다양한 표현형과 내형을 포괄하는 이질적인 질환이다. 따라서 제2형 염증을 표적으로 하는 생물학적 제제는 과거 치료법보다 훨씬 더 효과적이지만, 이러한 이질성으로 인해 일부 환자에서는 그 효과가 제한될 수 있다. 또한 특정 피부 병변의 개선이 상대적으로 불충분할 수 있으며, 두필루맙을 사용해도 대부분의 피부 병변은 개선되지만 두경부 홍반과 같은 증상이 지속되어 삶의 질에 큰 악영향을 미치는

경우도 있다. 기존의 전신 제제, 광선 치료 또는 JAK 억제제를 병용하여 아토피피부염 증상 및 징후를 더욱 개선하고 삶의 질을 향상시킨 증례 보고 및 시리즈가 발표되었다^{172, 193}. 사이클로스포린이나 메토트렉세이트와 같은 전신 면역 억제제나¹⁹³ JAK 억제제인 바리시티닙의 생물학적 제제와의 추가 치료(add-on treatment)의 효과가 보고되었다¹⁷². 국내 한 연구팀은 두필루맵 치료 중 바리시티닙 추가 요법이 두필루맵 사용 후 발생하는 피부염의 일시적 악화, 불충분한 효과 또는 고호산구증에 효과적일 수 있다고 보고했다¹⁷². 그러나 생물학적 제제, 전신 면역 억제제 및 JAK 억제제의 병용은 오프 라벨(off-label)이므로 추가 요법 투여 시 병용 요법 약물에 대한 충분한 설명과 모니터링이 필요하다¹⁷⁰. 본 가이드라인은 생물학적 제제로 적절히 조절되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 전신 면역 억제제 또는 경구 JAK 억제제 추가 투여의 제한적 사용을 제안한다.

다른 생물학적 제제 또는 경구용 JAK 억제제로의 교체 투여 ………

중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 생물학적 제제 사용이 불충분한 반응*을 보이거나 부작용 등으로 사용할 수 없는 경우 다른 생물학적 제제 혹은 경구 JAK 억제제로의 변경을 고려할 것을 제안한다 (권고 강도: B, 근거 수준: 생물학적 제제 4/ JAK 억제제 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 96%).

두필루맵을 포함한 기존의 생물학적 제제를 사용한 치료법은 중등증에서 중증의 아토피피부염 치료에 매우 효과적이다. 그러나 앞서 언급한 아토피피부염의 이질성으로 인해 이러한 치료법에 불충분한 반응*을 보이는 환자군이 존재한다. 또한 어떤 경우에는 특정 부위의 병변이 충분히 개선되지 않아 가려움증과 같은 주관적인 증상뿐만 아니라 객관적인 징후와 삶의 질에도 지속적으로 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 또한 결막염, 안검염과 같은 안구 부작용과 두경부 홍반으로 인해 지속적인 생물학적 제제의 치료가 어려울 수 있다. 현재 아토피피부염 치료에서 생물학적 제제 및 JAK 억제제의 효능을 예측할 수 있는 유용한 바이오마커는 아직 없다. 중증 아토피피부염 환자의 산정특례 지원 정책이 환자들에게 큰 도움이 되고 있지만, 중증 아토피피부염으로 현재 생물학적 제제나 JAK 억제제로 치료받는 환자들의 경우, 다른 생물학적 제제나 JAK 억제제로의 전환은 허용되지 않는다.

이러한 제한으로 인해 약효가 불충분하거나 약물 부작용이 발생하는 경우 약물 전환을 통한 효과적인 치료가 불가능한 실정이다.

두필루맵 사용 후 불충분한 반응이 나타나거나 부작용이 나타난 경우 우파다시티닙 또는 아브로시티닙으로 전환하면 추가적인 개선 효과를 보일 수 있음은 Heads Up (NCT04195698)¹⁹⁴, JADE EXTEND(NCT03422822) 오픈 라벨 연장 연구¹⁹⁵, 그 외에 다양한 코호트 연구, 증례 보고 및 증례 시리즈 연구들에서 확인된 바 있다. 연구들에서는 생물학적 제제에서 JAK 억제제로의 교체 투여는 두필루맵에 불응성 또는 부작용을 경험하는 환자에게 도움이 될 수 있다고 보고하고 있다¹⁹⁶⁻²⁰⁶. JADE EXTEND 임상시험에서는 이전에 두필루맵에 반응하지 않았던 환자의 50% 이상이 아브로시티닙으로 치료했을 때 더 높은 EASI 90 반응을 달성함을 보고한 바 있다¹⁹⁵. 또한, 두필루맵으로 인한 결막염 환자가 우파다시티닙으로 전환하여 성공적으로 치료되었으며, 두필루맵과 관련된 안면홍조가 우파다시티닙으로 성공적으로 치료되었다는 보고도 있다²⁰³⁻²⁰⁶.

또한, 두필루맵에서 트랄로키누맙과 같은 다른 생물학적 제제로 전환하는 것은 두필루맵에 불응성이거나 부작용을 경험하는 환자에게 도움이 될 수 있다는 보고가 있다^{181, 207-209}. 이러한 보고 중 일부는 집단 연구, 증례 보고 및 증례 시리즈이므로 근거의 등급은 낮지만, 임상적 필요성 및 높은 전문가 동의 점수 응답 비율을 바탕으로 본 가이드라인에서는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 생물학적 제제 사용이 불충분한 반응*을 보이거나 부작용 등으로 사용할 수 없는 경우 다른 생물학적 제제 혹은 경구 JAK 억제제로의 변경을 고려할 것을 제안한다.

*불충분한 반응: 3개월 동안의 적절한 아토피피부염 치료 후에도 EASI 50에 도달하지 못하거나 주간 또는 야간 소양증 NRS 점수 ≥4 또는 피부과 삶의 질 지수(DLQI) ≥6 중 하나 이상의 기준을 충족하는 경우

생물학적 제제의 투여 간격 조절

아토피피부염 환자에서 생물학적 제제의 사용은 증상에 따라 선택적으로 투여 간격 조절을 고려할 것을 제안한다 (권고 강도: B, 근거 수준: 두필루맵 4/트랄로키누맙 1b /레브리키주맙 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥ 7]: 90%).

아토피피부염 치료에 사용되는 생물학적 제제는 각 환자의 상태와 반응에 따라 투여 간격을 조절하는 것이 필요할 수 있다. 두필루맵, 트랄로키누맙, 레브리키주맙 등의 생물학적 제제들은 투여 간격을 조절함에도 효과적인 임상적 개선을 유지할 수 있다는 연구 결과가 보고된 바 있다.

두필루맵의 투여 간격 조절과 관련한 여러 연구들 중^{210, 211}, 한 연구에서는 두필루맵을 16주 동안 한 달에 한 번 투여했을 때 47.4%가 EASI 75에 도달할 수 있음을 보고한 바 있다²¹⁰. 트랄로키누맙과 관련된 ECZTRA 3 임상시험에서 90.8%의 환자는 4주마다 트랄로키누맙 및 국소 코르티코스테로이드 투여로 32주 차에 EASI 75를 유지했으며, 이는 트랄로키누맙 4주 투여가 유지 요법에서 실행 가능한 옵션이 될 수 있음을 보여주는 바이다¹⁷⁹. 또한, 레브리키주맙의 임상 3상 연구에서도 2주마다 투여하는 16주간의 유도 기간 후, 52주 동안 2주 및 4주마다 투여하는 레브리키주맙의 투여 간격 모두에서 비슷한 임상적 개선 효과를 보였다²¹². 이에 증상이 적절히 조절되는 아토피피부염 환자에서 생물학적 제제의 투여 간격 조절을 고려할 것을 제안한다.

JAK 억제제 (JAK inhibitors)

JAK 계열은 세포질 티로신 키나아제로 JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2를 포함한다. 이들은 사이토카인 수용체 사슬과 신호 복합체를 형성하고 STAT라는 전사인자를 활성화하여 염증을 조절하는 역할을 한다. JAK 활성을 억제하는 것은 염증 매개체의 하류에서 유전자 발현을 조절하기 때문에 개별 사이토카인을 표적으로 삼는 것보다 더 효과적일 수 있다. JAK 억제는 만성 가려움증을 완화하고 피부 장벽 기능을 개선하며 필라그린 발현을 조절

할 수 있는 잠재력이 있는 것으로 확인된 바 있다^{213, 214}.

바리시티닙 (Baricitinib)

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 성인 아토피피부염 환자에서 경구 JAK 1/2 억제제인 바리시티닙의 사용을 권고한다 (권고 강도: A, 근거 수준: 1a, 응답자 비율 [동의 점수 ≥ 7]: 94%).

바리시티닙은 염증을 줄이고 면역 세포의 활동을 조절하기 위한 JAK 신호 전달 경로 중 JAK1과 JAK2를 선택적으로 억제한다.

두 건의 장기 이중맹검 연장 무작위 대조군 임상시험 연구에서 두 가지 용량(2mg 및 4mg)의 바리시티닙으로 치료받은 환자 중 16주 차에 vIGA-AD 0/1(0, 깨끗함, 1; 거의 깨끗함)에 도달한 환자의 비율은 45.7~46.3%였으며, 68주 차에는 47.1~59.3%로 증가했다. 이 연구에서 EASI 75 달성의 효과도 이와 유사한 유의미한 효능이 입증되었다²¹⁵. 다섯 건의 임상시험에서 중등증 및 중증 성인 아토피피부염 환자를 대상으로 최대 16주 동안 바리시티닙으로 치료한 결과, 바리시티닙 4mg을 매일 복용한 경우 EASI 점수 감소의 평균 차이가 -3.2점, 바리시티닙 2mg을 매일 복용한 경우 -5.2점으로 나타났다. 이러한 결과 패턴은 POEM, 피부과 삶의 질 지수(DLQI), 최대 가려움증 수치 평가 척도(PP-NRS)의 변화에서도 유사하게 나타났다²¹⁶. 중등증 및 중증 성인 아토피피부염 환자를 대상으로 한 바리시티닙과 두필루맵의 간접 치료 비교 연구에서 바리시티닙은 4주 차에 PP-NRS 4점 개선과 관련하여 가려움증을 더 빠르게 개선할 가능성이 있는 것으로 나타났다²¹⁷.

직접 메타분석(direct meta-analysis) 연구에 따르면 16주 동안 바리시티닙으로 치료받은 환자에서 위약 대비 치료로 인한 이상반응의 발생률이 유의하게 증가하지 않았으며, 이는 네트워크 메타분석에서도 확인되었다²¹⁸. 여러 임상시험에서 바리시티닙은 저밀도 지단백질 콜레스테롤 수치 증가, 상기도 감염, 두통 등의 일반적인 부작용과 관련이 있는 것으로 나타났다²¹⁹. 3.9년에 걸쳐 2,636명의 환자를 대상으로 한 통합 안전성 데이터에서 이상

반응으로 인한 치료 중단율은 3.4%로 낮게 확인되었다. 보고된 이상 반응에는 단순 포진, 대상 포진, 기회 감염과 같은 감염성 질환과 주요 심혈관계 이상 반응, 폐색전증이 포함되었다²²⁰.

우파다시티닙 (Upadacitinib)

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 성인 및 청소년 아토피피부염 환자에서 경구 JAK1 억제제인 우파다시티닙의 사용을 권고한다 (권고 강도: A, 근거 수준: 성인 1a/청소년 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 96%).

우파다시티닙은 JAK 억제제 계열의 약물에 속한다. 이 약제의 작용 기전은 다양한 전염증성 사이토카인의 신호 전달 경로에 관여하는 핵심 효소인 JAK1의 활성을 선택적으로 억제하는 것이다.

생물학적 제제 및 JAK 억제제를 포함한 최신 치료법으로 치료 받은 중등증 및 중증 아토피피부염 환자 6,254명을 대상으로 한 11건의 임상시험을 종합 분석한 결과, 우파다시티닙은 IGA 점수 0/1, EASI 75, EASI 90 및 PP-NRS 4점 개선을 포함한 여러 평가지표에서 다른 약제들과 비교하였을 때 매우 효과적인 것으로 나타났다. 그 결과, 특정 시점(12주 또는 16주)에서 우파다시티닙 30mg이 모든 1차 평가변수에서 가장 효과적이었지만 이상반응 발생률이 가장 높았으며, 아브로시티닙 200mg과 우파다시티닙 15mg이 그 뒤를 이었다²²¹. 112주간의 지속적인 치료 기간 동안 우파다시티닙 15mg 및 30mg 용량은 모두 내약성이 우수했으며 단기 연구에서 관찰된 것과 일치하는 안전성 프로파일을 보였다²²². 임상 3b상인 Heads Up 연구에서는 우파다시티닙 투여군의 71%, 두필루맙 투여군의 61%의 환자가 16주 차에 1차 평가변수인 EASI 75에 도달했으며, EASI 90 도달률도 두필루맙(39%) 대비 우파다시티닙(61%) 투여군에서 더 높게 나타났다²²³.

두 개의 무작위 대조군 임상시험에 대한 후속 분석에서 5% 이상으로 흔하게 보고된 부작용은 여드름, 기침, 두통, 대상 포진, 구강 포진, 요로 감염, 상기도 감염, 비인두염, 혈중 크

레아틴 포스포키나제 수치 상승이었다²²⁴. 중등증 및 중증의 아토피피부염을 가진 552명의 청소년을 대상으로 한 세 건의 무작위 대조군 임상시험에서 우파다시티닙의 안전성과 효능은 성인에서 보고된 것과 유사했다. 이러한 결과를 바탕으로 12~17세 청소년에서 우파다시티닙의 유익성-위험성 프로파일은 우호적인 것으로 나타났다. 가장 흔한 용량 관련 부작용은 여드름과 크레아틴 포스포키나아제 수치의 상승이다²²⁵.

아브로시티닙 (Abrocitinib)

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 성인 및 청소년 아토피피부염 환자에서 경구 JAK1 억제제인 아브로시티닙의 사용을 권고한다 (권고 강도: A, 근거 수준: 성인 1a/청소년 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 94%).

아브로시티닙은 JAK1을 선택적으로 표적하여 억제하는 JAK 억제제이다. JAK1을 억제함으로써 인터루킨-4, 인터루킨-13, 인터루킨-31, 인터페론을 비롯한 다양한 염증성 사이토카인과 이러한 경로에 관여하는 신호 분자의 활동을 조절하는 데 도움을 준다.

JADE-REGIMEN 시험에 등록된 12세 이상 중등증 및 중증 아토피피부염 환자 1,233명 중 798명(64.7%)은 12주간의 아브로시티닙 200mg 단독 요법 치료 기간 동안 IGA 점수 0/1과 IGA 기준선에서 최소 2점 이상의 감소를 도달했다²²⁶. 23건의 무작위 대조군 임상시험을 포함한 정량적 분석에서 아브로시티닙(100mg 및 200mg) 단독 요법군과 아브로시티닙과 국소 코르티코스테로이드 병용 요법군 모두에서 높은 비율의 환자가 EASI 75 및 IGA 0/1 개선에 도달하였다²²⁷. 아브로시티닙 200mg과 두필루맙 300mg의 치료 효과를 비교한 head-to-head 임상시험에서 2주 차에 PP-NRS4의 최대 개선에 도달한 환자 비율은 아브로시티닙 투여군에서 48.2%로 두필루맙 투여군 25.5%에 비해 높은 것으로 나타났다. 4주 차에 EASI 90에 도달한 환자 비율도 아브로시티닙 치료군이 28.5%로 두필루맙 치료군의 14.6%에 비해 유의하게 높았다²²⁸.

흔히 보고되는 부작용은 메스꺼움, 두통, 여드름, 단순 포진 및 대상 포진이며, 자주 보고

된 부작용은 모두 심각하지 않았으며, 많은 환자들이 경증 또는 중등증 수준의 부작용을 경험했다²²⁹. 위약 대조 코호트에서 아브로시티닙 치료를 받은 환자들은 일시적으로 용량과 관련된 혈소판 수 감소를 보였으며, 4주 차에 최저점에 도달한 후 점차 기준치까지 회복되는 것으로 나타났다. 헤모글로빈, 호중구 또는 림프구 수에는 임상적으로 유의미한 변화가 관찰되지 않았다. 그러나 치료 첫 4주 동안 아브로시티닙은 위약에 비해 총 콜레스테롤 수치와 고밀도 및 저밀도 지단백 콜레스테롤 수치가 용량 의존적으로 증가했다. 주목할 점은 고밀도 및 저밀도 지단백 콜레스테롤 비율에는 임상적으로 유의미한 변화가 없었던 것이다²¹³.

JAK 억제제 모니터링

중등도 이상의 아토피피부염 환자에서 경구 JAK 억제제의 투여는 주기적인 모니터링 하에 유익성-위험성 비(benefit-risk ratio)를 고려하였을 때 지속사용이 가능함을 권고한다 (권고 강도: A, 근거 수준: 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 96%).

임상에서는 모든 JAK 억제제에 대해 동일한 초기 선별 및 모니터링 검사를 실시하는 것이 필요하다. 기본 선별 검사에는 흉부 방사선 사진을 포함한 전혈구 수, 신장 및 간 기능 검사, 지질 프로파일, 크레아티닌 포스포키나제 수치, 간염 및 결핵 선별 검사가 포함되어야 한다. 모니터링을 위해 치료 시작 4주 후 전혈구 수, 크레아티닌 포스포키나제 수치, 신장 및 간 기능 검사, 지질 프로파일을 시행하고 치료 기간 동안 3개월마다 재평가해야 한다¹⁶⁰.

JAK 억제제 사용 시 특별 고려 사항

류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염과 같은 염증성 질환이 공존하는 아토피피부염 환자는 바리시티닙과 우파다시티닙이 더 효과적일 가능성이 높다. 아브로시티닙은 새로 개발된 JAK 억제제로 주로 중등증에서 중증의 아토피피부염 치료를 위해 연구되고 승인되었다. 현재 다른 염증성 질환에 대한 아브로시티닙 사용에 대한 정보는 제한적이다.

다른 생물학적 제제 또는 경구용 JAK 억제제로의 교체 투여

중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 경구 JAK 억제제 사용이 불충분한 반응*을 보이거나 부작용 등으로 사용할 수 없는 경우 다른 생물학적 제제 혹은 경구 JAK 억제제로의 변경을 고려할 것을 제안한다 (권고 강도: B, 근거 수준: 4, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 92%).

중등증에서 중증의 아토피피부염 환자에서 경구용 JAK 억제제에 불충분한 반응*을 보이거나 부작용으로 인해 사용할 수 없는 경우, 다른 생물학적 제제 또는 경구용 JAK 억제제로의 전환을 치료 옵션으로 고려해야 한다. 선행 국내 전문가 합의안에 따르면, 불충분한 반응*을 보이는 치료 불응성 아토피피부염은 적절한 치료 3개월 후에도 EASI 50에 도달하지 못하거나 주간 또는 야간 소양증 NRS 4점 이상 또는 피부과 삶의 질 지수(DLQI) 6점 이상 중 하나 이상의 기준을 충족하는 아토피피부염으로 정의된다¹⁵⁸. JAK 억제제에 대한 불충분한 반응을 경험하거나 부작용이 발생한 경우, 생물학적 제제 또는 다른 JAK 억제제로 교체 투여하여 추가적인 개선을 보인 증례들이 있다. 다기관 코호트 연구에 따르면 바리시티닙에 효과가 없거나 부작용을 보인 아토피피부염 환자로 정의되는 바리시티닙 비반응자는 다른 JAK 억제제인 우파다시티닙으로 교체 투여한 후 효과적인 치료 반응을 경험한 것으로 나타났다. 또 다른 코호트 연구에 따르면 코호트의 73.2%를 차지하는 중등증에서 중증의 성인 아토피피부염 환자는 바리시티닙, 두필루맵 또는 트랄로키누맵에 대한 불충분한 반응 또는 부작용으로 인해 아브로시티닙 치료로 전환한 후 질병 중증도가 유의하게 감소하는 것을 경험한 것으로 나타났다²³⁰. 불충분한 반응으로 인해 JAK 억제제 치료를 중단하고 두필루맵으로 전환한 중증 아토피피부염 환자의 EASI 점수가 유의하게 감소했다는 증례 시리즈도 보고된 바 있다²¹². 이러한 연구 결과들은 JAK 억제제에서 생물학적 제제 또는 다른 JAK 억제제로 전환하는 것이 치료에 불응하거나 JAK 억제제로 인한 부작용을 경험하는 환자에게 도움이 될 수 있음을 보여준다.

이러한 연구 중 일부는 코호트 연구 및 증례 시리즈이므로 근거의 등급이 낮지만, 임상적 필요성 및 높은 전문가 동의 점수 응답 비율을 바탕으로 본 가이드라인에서는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 경구 JAK 억제제 사용이 불충분한 반응*을 보이거나 부작용 등

으로 사용할 수 없는 경우 다른 생물학적 제제 혹은 경구 JAK 억제제로의 변경을 고려할 것을 제안한다.

*불충분한 반응: 3개월 동안의 적절한 아토피피부염 치료 후에도 EASI 50에 도달하지 못하거나 주간 또는 야간 소양증 NRS 점수 ≥ 4 또는 피부과 삶의 질 지수(DLQI) ≥ 6 중 하나 이상의 기준을 충족하는 경우

JAK 억제제의 투여 용량 조절

아토피피부염 환자에서 경구 JAK 억제제의 사용은 증상에 따라 선택적으로 투여 용량 조절을 고려할 것을 제안한다 (권고 강도: B, 근거 수준: 5, 응답자 비율 [동의 점수 ≥ 7]: 90%).

바리시티닙(4mg에서 4mg, 2mg 또는 위약)과 아브로시티닙(200mg에서 200mg, 100mg 또는 위약)의 감량에 대한 몇 가지 무작위 대조 임상시험이 진행되었다. 그러나 이러한 연구의 초점은 용량 감소의 지속적인 효과에 있지 않았다. 주로 악화 기간 동안 약물을 다시 투여하면 약제의 효능이 다시 회복되는 것을 관찰하였다^{226, 231}. 우파다시티닙의 경우, 40kg 이상의 청소년 환자의 일반적인 초기 용량은 15mg이며, 질병 부담이 높은 환자의 경우 30mg을 사용할 수 있다²²⁴. 중등증 및 중증 아토피피부염 환자에서 유익성-위험성 비에 따라 JAK 억제제의 유지, 감량 또는 중단에 초점을 맞춘 추가 비교 임상 연구가 필요하다.

출시 예정 소분자 억제제

경구용 JAK1 및 JAK1/2 억제제를 제외하고는 다양한 소분자 억제제에 대한 아토피피부염 관련 문헌은 제한적이다. 현재 연구 중인 다른 약물로는 pan-JAK 억제제인 토파시티닙, 비장 티로신 키나아제와 JAK의 이중 억제제인 구사시티닙, PDE-4 억제제인 아프레밀라스트, 히스타민 수용체 4형 길항제인 JNJ-39758979와 ZPL-389, 신경 펩타이드 substance P 및 neurokinin 1 수용체(NK1R) 길항제인 트리디피탄트(VLY-686) 및 세

로피탄트(VPD-737) 등이 있다. 그러나 이들 약제들은 증례 보고나 1, 2상 연구에 국한되어 있어 향후 추가적인 임상 연구가 필요한 실정이다.

기타 치료법

광선 치료

중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 광선 치료의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다. (권고 강도: B, 근거 수준: 2b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥ 7]: 92%).

광선 치료는 활성화된 염증 세포의 세포 사멸을 유도하고 랑게르한스 세포를 억제하며 사이토카인 생성을 변화시켜 면역 억제, 면역 조절, 항염증 및 항소양 작용을 한다²³².

UVB(311nm의 협대역(NB-UVB)과 광대역(BB-UVB)), UVA(특히 340-400nm의 UVA1), 보조 자외선 활성화 약물인 광과민제(특히 소랄렌)와 UVA를 함께 사용하는 광화학 요법(PUVA), 308nm 엑시머 레이저 등 다양한 광선 치료가 사용될 수 있다²³³. 현재 아토피피부염 치료로 가장 일반적으로 사용되는 광선 치료는 NB-UVB와 UVA1이다. UVA1은 침윤하는 T 세포의 빠른 세포 사멸을 유도할 수 있어 일부 연구에서는 급성 아토피피부염 환자의 치료에 UVA1 요법을 사용할 수 있고, 만성기에는 NB-UVB를 사용할 수 있음을 제안했다²³³⁻²³⁵. 그러나 아토피피부염 치료에서 광선 치료의 종류, 용량 및 기간에 대하여 명확하게 확립된 프로토콜은 아직 없다.

최근 코크란 리뷰에 따르면 NB-UVB는 위약에 비해 부작용으로 인한 중단에 차이 없이 아토피피부염 중증도를 감소시키는 데 효과적임을 보고하였다²³⁶⁻²⁴⁰. NB-UVB와 UVA1 광선 치료의 효과는 유사하였다²⁴⁰⁻²⁴³. 다른 두 건의 체계적 문헌고찰에 따르면 NB-UVB와 UVA1이 아토피피부염 환자에게 유효한 치료 옵션이 될 수 있는 것으로 나타났다^{235, 244}.

특히, 장기간의 PUVA 요법은 암 발생 위험을 증가시킬 수 있다²⁴⁵. 현재까지 NB-UVB 및 UVA1이 피부암 위험을 증가시킨다는 임상 연구는 없지만, 장기 광선 치료의 안전성에 대

한 증거 기반 데이터는 부족하다²⁴⁶. 또한 면역 억제제와 병용하는 경우, 피부암 병력이 있거나 피부암 위험 요인이 있는 환자, 광과민증이 있는 환자는 광선 치료를 피해야 한다.

광선 치료, 특히 NB-UVB 및 UVA1 치료는 비교적 안전하고 비용 대비 효과가 큰 치료법으로, 중등증에서 중증의 아토피피부염 환자에게 선택적으로 사용할 수 있는 치료법이다.

전신 항히스타민제

아토피피부염 환자에게 경구 H1 항히스타민제의 추가 사용을 선택적으로 고려할 것을 제안한다 (권고 강도: B, 근거 수준: 2b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 94%).

H1 항히스타민제는 아토피피부염 환자의 가려움증을 완화하는 데 사용된다. 아토피피부염 치료에서 경구 항히스타민제의 역할은 진정을 유도하여 가려움증을 완화하고 가려움증-긁기-가려움증의 순환을 끊는 것이다. 또한 경구 항히스타민제는 급성 아토피피부염에서 Th1/Th2 사이토카인 불균형을 조절하고 Th2 사이토카인 생성을 억제할 수 있는 것으로 보고되었다²⁴⁷. 아토피피부염 관련 소양증을 유발하는 다른 소양 유발 물질이 있기 때문에 아토피피부염 치료에 H1 항히스타민제의 일반적인 사용을 권장할 만한 증거는 충분하지 않다.

국소 치료에 대한 추가 요법으로서 경구 H1-항히스타민제의 효과를 평가하기 위한 최근 코크란 리뷰에서는 중재 기간과 용량, 약물 유형, 병용 국소 제제 및 평가 변수가 각각의 무작위 대조군 연구마다 달라 풀링 분석은 불가능했다²⁴⁸. 이 연구에서는 세티리진(cetirizine), 펙소페나딘(fexofenadine), 로라타딘(loratadine)을 국소 항염증제에 추가로 사용하는 효과에 대한 일관된 증거를 찾지 못했지만²⁴⁸ 다른 연구에서는 항히스타민제 추가 치료가 아토피피부염의 중증도, 가려움증 및 삶의 질을 개선할 수 있다는 결과를 보고하였다^{249, 250}.

진정 효과가 없는 2세대 H1 항히스타민제는 장기간 안전하게 사용할 수 있다²⁵¹. 그러나 소아에게 1세대 H1 항히스타민제를 장기간 사용하면 수면의 질에 영향을 미칠 수 있으므로 권장하지 않는다²⁵¹.

일관되지 않은 증거로 인해 유럽 및 미국 가이드라인에서 H1 항히스타민제의 역할은 명확히 확립되지 않았다. 그러나 국내 전문가들은 아토피피부염 환자의 증상을 조절하고 긁음으로 인한 악화를 예방하기 위해 경구 H1 항히스타민제의 추가 사용을 선택적으로 고려할 것을 권고한다. 가려움증으로 인해 수면 장애가 있는 환자의 경우 하이드록시진(hydroxyzine), 클로르페니라민(chlorpheniramine)과 같은 진정 작용을 하는 항히스타민제를 단기간 간헐적으로 사용하는 것이 도움이 될 수 있다.

항균제 치료

피부 장벽 손상, 2형 염증, 황색포도알균(*Staphylococcus aureus*) 군집, 피부 미생물 불균형으로 인해 아토피피부염 환자는 포도알균, 단순 포진 바이러스, 전염성 물렁종, 말라세지아 진균 감염 등 다양한 2차 감염이 발생할 가능성이 더 높다²⁵².

1) 항생제

세균에 감염된 병변이 동반된 아토피피부염 환자에서 단기간의 국소 혹은 경구 항생제의 사용을 권고한다 (권고 강도: A, 근거 수준: 1a, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 98%).

포도알균은 아토피피부염 피부 병변의 90% 이상과 임상적으로 관련되지 않은 부위의 약 75%에서 동정될 수 있다는 것이 입증되었다²⁵³. 포도알균 슈퍼항원은 아토피피부염 환자의 피부에서 염증을 유발하고 질병의 중증도를 악화시킬 수 있는 것으로 나타났다. 전신 항생제는 임상적으로 감염된 것으로 보이는 아토피피부염 환자에서 도움이 될 수 있지만, 임상적으로 감염의 증거가 확실하지 않은 병변에서 포도알균의 역할은 아직 불분명하

다²⁵⁴. 최근 코크란 리뷰에서는 감염되지 않은 습진 환자를 관리하기 위한 항 포도알균 치료의 효과에 대한 증거가 불충분하다고 결론지었다. 국소 스테로이드/항생제 병용에 대한 14건의 연구는 국소 스테로이드 단독 사용과 항생제 병용 치료의 효과를 비교 분석했고, 경구 항생제에 대한 4건의 연구는 위약 사용과의 효과를 비교 분석하였다²⁵⁵. 50명의 소아를 대상으로 한 연구에서는 4주 치료 후 경구 세푸록심 아세틸(cefuroxime axetil)과 위약을 비교했을 때 평균 흉반에 유의미한 차이가 없음을 보고하였다²⁵⁶. 또 다른 연구에서는 활동성 감염이 없는 중등증에서 중증의 성인 아토피피부염 환자 20명을 대상으로 세푸록심 아세틸 사용 시 포도알균의 집락 수가 감소했지만 항생제 중단 후 빠르게 재집락화되는 것을 발견했다²⁵⁷. 이 연구에서는 항생제 사용군과 위약군 간에 임상적 중증도의 차이가 관찰되지 않았다²⁵⁷. 항생제가 대조군에 비해 아토피피부염 환자의 피부에서 황색포도알균 집락의 수를 더 많이 줄일 수 있다는 것은 의심의 여지가 없지만, 이것이 아토피피부염 증상의 임상적 개선으로 늘 이어지지 않는다. 명백하게 광범위한 감염이 없는 환자에서 항 포도알균 치료의 효과에 대한 증거는 불충분하다. 이에 국소 및 전신 항생제의 사용은 명백하고 광범위한 세균 감염이 있는 경우에만 선택적으로 고려해야 한다.

2) 경구 항진균제

기존 치료로 조절이 안되는 두경부의 아토피피부염 환자에서 증상 완화를 위해 경구 항진균제의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다
(권고 강도: B, 근거 수준: 2b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 72%).

두경부 피부염은 임상적으로 얼굴, 목, 가슴 윗부분의 홍반성, 비늘 모양의 소양성 습진을 특징으로 하며, 젊은 성인 환자에게 문제가 될 수 있는 아토피피부염의 아형 중 하나이다^{258, 259}. 말라세지아 항원 및 특정 IgE 항체에 대한 피부 단자 검사 양성 반응은 많은 수의 아토피피부염 환자, 특히 두경부 피부염 환자에서 보고되었으며, 말라세지아 항원에 대한 과민 반응은 병원성 균으로서도 중요한 의미를 갖는다²⁵⁹. 또한 말라세지아는 결함이 있는 피부 장벽을 통해 각질 세포와 수지상 세포를 활성화하여 다양한 염증성 사이토카인을 분비할 수 있다^{260, 261}.

이전 무작위 대조군 연구에 따르면 이트라코나졸(itraconazole) 200mg 또는 400mg을 7일간 경구 복용한 결과 두경부 부위의 아토피피부염 병변이 유의미하게 개선된 것으로 나타났다²⁶². 또 다른 무작위 대조군 연구에서 케토코나졸(ketoconazole)은 말라세지아 효모에 대한 혈청 IgE 항체를 가진 아토피피부염 환자에게 치료 효과를 보였다²⁶³. 경구용 아졸(azole) 항진균제는 주로 두경부 부위에 발생하는 불응성 아토피피부염 환자 또는 여러 종류의 말라세지아에 민감한 일부 환자에게 효과적일 수 있다. 그러나 잘 설계된 대조군 임상시험이 부족하여 추가적인 증거 기반 연구가 필요하다.

3) 항바이러스제

아토피피부염 환자는 건강한 사람들에 비해 전염성 농가진, 포진상 습진 등 바이러스 감염이 더 빈번하고 광범위하게 발생한다^{252, 264}. 파종성 단순 포진 바이러스 감염인 포진상 습진은 아토피피부염 환자에서 심각한 광범위한 피부 바이러스 감염이다. 포진상 습진 치료의 핵심은 아시클로버(acyclovir)를 포함한 전신 항바이러스제 투여이며, 임상적으로 진단되면 즉시 치료를 시작해야 한다²⁵².

알레르겐 특이 면역 요법

흡입 항원에 감작된 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 증상 완화를 위해 알레르겐 특이 면역 요법의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다
(권고 강도: B, 근거 수준: 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 66%).

알레르겐 특이 면역 요법(allergen-specific immunotherapy, ASIT)은 환자에게 지속적으로 알레르겐 용량을 늘려 투여하여 알레르겐에 대한 면역 관용을 유도하는 치료법이다^{265, 266}. ASIT에는 피하 면역 요법(subcutaneous immunotherapy, SCIT)과 설하 면역 요법(sublingual immunotherapy, SLIT)의 두 가지 치료 요법이 포함된다²⁶⁷. 이는 IgE 매개 알레르기 질환의 원인에 대한 치료 접근법이며 장기적으로 질환을 개선할 수 있는 잠재력이 있는 것으로 생각된다^{265, 266}.

아토피피부염에 대한 ASIT의 효능을 확인하기 위해 여러 무작위 대조군 임상연구와 메타 분석 연구가 수행되었으나, 연구들은 사용된 항원, 투여 방법, 연구 기간, 결과 측정에서 높은 이질성을 보였으며 일관된 결과를 보여주지 못하였다²⁶⁸⁻²⁸⁸. 최근 코크란 리뷰에서는 상대적으로 적은 수의 임상시험과 참여자, 넓은 신뢰 구간, 일부 연구에서 높은 추적 관찰 손실과 블라인드 부족으로 인해 ASIT가 아토피피부염 환자에게 치료 효과를 제공한다는 근거가 제한적이라고 결론지었다²⁸³. 최근 1,957명이 참여한 23건의 무작위 대조 임상시험에 대한 메타분석 연구에 따르면, ASIT는 공기 알레르겐에 감작된 그중에서 특히 집먼 지진드기에 감작된 아토피피부염 환자의 중증도와 삶의 질을 유의하게 개선하는 것으로 나타났다²⁸⁴. 이러한 효과는 SCIT와 SLIT, 소아 및 성인, 그리고 아토피피부염 중증도에 관계없이 일관되게 나타났다.

SCIT와 SLIT는 비교적 안전하다. ASIT 치료 중 피부 상태 악화는 드물게 발생할 수 있지만, SCIT의 가장 흔한 부작용은 주사 부위 반응과 같은 국소 반응이다²⁸⁴. SLIT의 경우, 입술/혀 부음, 구강 가려움증, 구강 자극과 같은 구인두 증상이 비교적 흔한 국소 반응이며, 복통 및 메스꺼움 등의 증상이 발생할 수 있다^{265, 284}.

아토피피부염 치료에서 ASIT의 효과에 대해서는 상반된 결과가 보고되었지만, 최근의 문헌에서는 그 효과를 긍정적으로 평가하고 있다. 추가적인 증거 기반 연구가 필요하지만, 흡입 항원에 감작된 중등증에서 중증 아토피피부염 환자의 증상 완화를 위해 알레르겐 특이 면역 요법을 선택적으로 사용하는 것을 고려할 것을 제안한다.

보조 요법

1) 프로바이오틱스/프리바이오틱스

아토피피부염 환자에서 증상 완화를 위해 프로바이오틱스/프리바이오틱스의 제한적 사용을 제안한다 (권고 강도: C, 근거 수준: 2b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 52%).

이전 연구들은 프로바이오틱스 및/또는 프리바이오틱스가 장내 및 피부 미생물의 균형을 개선함으로써 치료 및 예방을 위해 사용 가능함을 보여주었다²⁸⁹. 프로바이오틱스는 특정 양을 살아있는 상태로 투여할 경우 숙주에게 건강상의 이점을 제공하는 미생물이다^{290, 291}. 가장 일반적으로 사용되는 미생물은 락토바실러스와 비피도박테리움이다^{290, 291}. 프리바이오틱스는 장내 미생물총에서 특정 박테리아 종의 성장 및 활동을 촉진하여 숙주에게 유익한 영양소이다²⁹¹.

2018년에 발표된 코크란 리뷰에서는 경증에서 중증 습진에 대한 프로바이오틱스의 증상 완화 효과는 입증하지 못 했지만, 이와 관련한 추가 연구가 필요하다고 권고하였다²⁹². 한편, 최근 아토피피부염 환자에 대한 프로바이오틱스의 효과에 관한 3건의 메타분석 연구에 따르면 프로바이오틱스 보충은 성인 아토피피부염 환자의 임상적 중증도와 가려움증을 줄이고 삶의 질을 개선하는 것으로 나타났다²⁹³⁻²⁹⁵. 또한, 소아 환자를 대상으로 한 최근의 메타분석 연구에서도 프로바이오틱스가 아토피피부염 증상 개선에 효과적임을 보고하였다^{296, 297}.

프리바이오틱스에 대한 이전 무작위 대조군 임상연구에서는 상반된 결과가 관찰되었다. 29명의 유아를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서는 프리바이오틱스를 섭취한 그룹에서 SCORAD 점수가 유의하게 낮았다²⁹⁸. 그러나 120명의 유아를 대상으로 한 또 다른 무작위 대조군 연구에서는 두 그룹 간에 통계적으로 유의미한 차이를 확인하지 못하였다²⁹⁹.

아토피피부염에서 신바이오틱스(synbiotics)에 대한 메타분석 연구에 따르면 신바이오틱스 투여군에서 중증도가 감소한 것으로 나타났으며, 최근 발표된 무작위 대조군 임상연

구에 따르면 신바이오틱스 그룹에서 SCORAD 점수가 감소한 것으로 보고되었다^{300, 301}.

최근 여러 메타분석 연구에 따르면 프로바이오틱스를 섭취한 그룹이 대조군에 비해 아토피 피부염의 발생 위험이 유의하게 낮은 것으로 나타났다³⁰²⁻³⁰⁴. 또한, 프리바이오틱스의 알레르기 질환 예방 효과에 대한 코크란 리뷰에서도 영아에게 프리바이오틱스 보충제를 먹이면 습진 발생을 예방할 수 있다고 결론지었지만, 추가 연구가 필요하다는 결론을 내렸다³⁰⁵.

프로바이오틱스/프리바이오틱스가 아토피피부염 증상 완화에 효과적이며 예방에 도움이 될 수 있다는 많은 연구가 있다. 그러나 연구들이 매우 이질적이며 실제 혜택에 대한 결과는 여전히 일관성이 없다. 이러한 한계를 극복하기 위해서는 보다 잘 설계된 연구가 필요하며, 아토피피부염 환자의 증상 완화를 위해 프로바이오틱스와 프리바이오틱스를 제한적으로 사용할 것을 제안한다.

2) 필수 지방산

아토피피부염 환자에서 증상 완화를 위해 달맞이꽃 종자유를 제한적 사용을 제안한다
(권고 강도: C, 근거 수준: 2b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥ 7]: 80%).

필수 지방산은 피부 장벽을 유지하고 항염증 작용을 함으로써 아토피피부염 증상을 조절하는 데 도움이 될 수 있다. 특히, 고도 불포화 지방산(polyunsaturated fatty acids), 달맞이꽃 종자유(evening primrose oil, EPO), 보라지 오일(borage oil, BO) 또는 동물성 및 생선 오일은 아토피피부염 관리에 가장 일반적으로 사용되는 제제이다^{306, 307}. 달맞이꽃 종자유는 감마 리놀렌산(gamma-linoleic acid, GLA)의 천연 공급원으로, 아토피피부염 치료에 널리 연구되어 왔다³⁰⁷.

가장 최근 발표된 코크란 리뷰에는 19개의 달맞이꽃 종자유 연구와 8개의 보라지유 연구가 포함되었으며, 그 결과 아토피피부염 증상 관리에 있어 달맞이꽃 종자유와 보라지유의 효과에 대한 증거가 부족하다는 결론을 내렸다³⁰⁷. 다른 메타분석과 체계적 문헌고찰 연구

에서도 상반된 결과들이 보고되었고, 2023년과 2016년에 발표된 체계적 문헌고찰 연구에서는 필수 지방산에 대한 상반된 결과를 보고하였다^{308, 309}. 감마리놀렌산 보충제와 생선 오일 보충의 임상시험에 대한 메타분석 연구에 따르면, 두 성분 모두 아토피피부염 증상 개선 효과를 보이지 못하였다³¹⁰. 26건의 연구에 대한 또 다른 메타분석 연구에 따르면 달맞이꽃 종자유가 가려움증, 딱지 형성, 부종 및 홍반에 유의한 효과를 나타내며, 이러한 효과는 치료 시작 후 4주에서 8주 차에 관찰되었음을 보고하였다³¹¹.

요약하면, 필수 지방산, 특히 달맞이꽃 종자유는 아토피피부염의 비교적 안전한 보조 치료법이다. 그러나 아토피피부염에서 필수 지방산, 특히 달맞이꽃 종자유의 중요성에 대한 증거는 설득력이 있지만, 상반된 결과와 연구들 간의 이질성이 존재한다. 현재의 증거를 바탕으로 필수지방산, 특히 달맞이꽃 종자유 보충이 아토피피부염 증상 감소에 유익하다는 명확한 증거는 없으며, 우리는 보조 치료제로써 달맞이꽃 종자유의 제한적인 사용을 제안한다.

3) 비타민 D

아토피피부염 환자에서 증상 완화를 위해 비타민 D의 제한적 사용을 제안한다
(권고 강도: C, 근거 수준: 2b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥ 7]: 56%).

비타민 D는 면역 조절과 세포 분화에 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 아토피피부염 증상을 관리하는 데 있어 부작용이 거의 없어 안전하게 사용할 수 있다³¹². 전반적으로 이전 연구에서는 아토피피부염 치료에서 비타민 D의 역할에 대한 일관되지 않은 결과가 보고되었다. 이전 메타분석 연구에서는 아토피피부염 환자에서 비타민 D를 보충한 후 SCORAD 및 EASI 점수가 감소했다고 보고한 바 있다³¹³⁻³¹⁶. 그러나 최근 보고된 메타분석 연구에서는 비타민 D 보충이 아토피피부염 환자의 중증도에 영향을 미치지 않는다는 상반된 결과가 제시되었다³¹⁷. 이러한 이전 연구는 용량, 치료 기간 및 환자 연령 측면에서 일관성이 부족하다는 한계를 가지고 있으며, 연구 간의 이질성으로 인해 아토피피부염 치료에 대한 비타민 D 보충 효과의 결론이 아직 명확하지 않다. 따라서 지금까지의 증거에 근

거하여 아토피피부염 환자의 증상 완화를 위해 비타민 D의 제한적인 사용을 제안한다.

소아와 청소년을 위한 특별 고려 사항

대부분의 소아 아토피피부염 환자는 경증의 아토피피부염을 경험한다. 하지만 일부의 중등증 및 중증 아토피피부염 소아와 청소년의 경우, 심한 가려움증, 피부 상태, 수면 부족, 낮은 자존감, 기분 장애, 학교 결석 등은 일상 생활에 지장을 초래한다. 최근 새로운 국소 및 전신 치료제가 개발되면서 소아와 청소년을 위한 아토피피부염 치료는 부작용을 줄이면서 질병을 더 잘 조절하고 삶의 질을 개선하는 것을 목표로 하고 있는 실정이다.

국소 치료제에 대해 이전에 설명한 바와 같이, 소아 및 청소년 환자의 경증 아토피피부염에 국소 치료제를 사용하면 심각하지 않은 피부염의 급성 악화를 조절하고 유지 관리 및 사전 예방적 치료를 할 수 있다. 반면, 국소 치료로 잘 조절되지 않는 중등증 및 중증의 아토피피부염 소아 및 청소년 환자는 전신 치료를 고려해야 한다.

중등증 및 중증의 아토피피부염 소아와 청소년은 전신 치료를 통해 습진의 중증도, 가려움증의 강도, 환자 및 보호자의 삶의 질을 크게 개선할 수 있다. 생물학적 제제와 JAK 억제제 중 일부는 최근 소아 및 청소년에 대한 사용이 승인되었고, 일부는 앞으로도 소아 및 청소년에서의 사용 승인이 예상된다. 이러한 약물들은 소아 및 청소년 환자에게 제공할 수 있는 치료 옵션을 확장시키고, 중등증 및 중증 소아 및 청소년 아토피피부염 환자에게 전신 치료의 새로운 옵션을 제공하고 있다.

전신 코르티코스테로이드

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 소아청소년 아토피피부염 환자의 급성 악화에 단기간의 전신 코르티코스테로이드의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다 (권고 강도: B, 근거 수준: 2b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 90%).

실제 임상에서 전신 코르티코스테로이드가 비교적 자주 사용되어 왔음에도 불구하고 소아 아토피피부염 환자에서의 전신 코르티코스테로이드 사용에 대한 연구는 거의 없다¹⁶⁰. 전신 코르티코스테로이드는 아토피피부염의 급성 발작을 완화하는 데 매우 효과적이다. 안타깝게도 대부분의 소아는 전신 코르티코스테로이드 치료를 중단하면 즉시 재발한다³¹⁸. 소아 및 청소년 아토피피부염 환자에게 전신 코르티코스테로이드의 사용은 가능하면 피해야 하지만, 다른 전신 약제로의 전환 또는 다른 모든 옵션이 소진된 경우 고려할 수 있다³¹⁹.

전신 면역 억제제

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 소아청소년 아토피피부염 환자에서 전신 면역 억제제의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다 (권고 강도: B, 근거 수준: 2b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 98%).

사이클로스포린은 작용 발현이 빠르면 2주 이내에 나타나고 내약성이 우수하여 소아 및 청소년의 아토피피부염 치료에 매우 효과적인 제제이다^{133, 320}. 사이클로스포린은 생물학적 제제 및 JAK 억제제가 승인되기 전 많은 국가에서 중증 아토피피부염 소아 및 청소년을 위한 1차 치료제로 간주되어 왔다. 경구용 사이클로스포린의 표준 용량은 1일당 2.5-5mg/kg이며 1년 미만의 사용을 권장한다. 사이클로스포린을 조기 및 장기간 투여한 병력이 있는 소아와 청소년은 일반적인 부작용 발생이 용량과 기간에 따라 달라질 수 있으므로 신독성 및 고혈압에 대해 주의 깊게 모니터링해야 한다.

메토티렉세이트는 수년 동안 소아 및 청소년의 중등증 및 중증 아토피피부염 치료에 사용되어 왔다. 저용량 메토티렉세이트는 중등증에서 중증의 아토피피부염에 대한 대체 면역 억제 치료법이다³²¹. 경구용 메토티렉세이트는 소아 환자에게 주당 0.2-0.7mg/kg의 용량으로 투여할 수 있다³²². 메토티렉세이트는 일반적으로 내약성이 우수하며 소아 및 청소년 아토피피부염 환자의 장기 치료에 안전한 것으로 간주된다.

아자티오프린은 사이클로스포린으로 아토피피부염 증상을 적절히 조절하지 못하는 경우

에 치료제로 고려할 수 있는데, 이는 아자티오프린의 효과가 떨어지고 부작용이 더 심하기 때문이다^{137, 323}. 아자티오프린은 소아 아토피피부염 치료제로 승인되지 않았지만, 아자티오프린의 효능은 여러 후향적 증례 시리즈에서 입증되었다^{160, 324, 325}. 아자티오프린을 아토피피부염에서 사용 시 최적의 용량이나 치료 기간이 정해져 있지는 않지만 1일당 1-2.5mg/kg의 용량 범위에서 투여할 수 있다³¹⁹.

마이코페놀레이트 모페틸은 중등증에서 중증의 아토피피부염 환자를 위한 오프라벨 치료제로 사용되어 왔다. 소아에 대한 마이코페놀레이트 모페틸의 효능과 안전성은 증례 연구를 통해 발표되었다³²⁶. 소아에게 권장되는 복용량은 30-50mg/kg/day이다¹⁶⁰. 마이코페놀레이트 모페틸은 중등증에서 중증의 아토피피부염에 긍정적인 치료 효과를 보이는 것으로 알려져 있지만, 잘 설계된 연구가 부족하다.

소아 환자는 전신 요법으로 아토피피부염 증상을 적절히 조절할 수 있지만 부작용으로 인해 장기 사용이 제한되는 경우가 많다³²⁷. 소아 및 청소년 아토피피부염에 대한 더 안전하고 효과적인 약물이 개발됨에 따라 전신 코르티코스테로이드와 면역 억제제의 사용은 점차 감소할 것이다.

생물학적 제제

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 소아청소년 아토피피부염 환자에서 생물학적 제제의 사용을 권고한다
(권고 강도: A, 근거 수준: 1b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 96%).

두필루맙은 국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등증에서 중증의 소아 아토피피부염 환자의 치료제로 국내 식품의약품안전처에서 유일하게 승인한 생물학적 제제이다. 이 인간화 단클론 항체는 인터루킨-4α 수용체에 결합하여 인터루킨-4/인터루킨-13 신호를 차단한다³²⁸. 두필루맙의 투여량과 주사 간격은 소아 및 청소년 환자의 연령과 체중에 따라 다르다. 두필루맙의 장기 안전성 프로파일과 일반적인 부

작용은 성인 환자와 유사하다^{329, 330}.

국내에서는 아직 두필루맙 외에 소아 및 청소년 아토피피부염의 치료제로 승인된 생물학적 제제는 없다. 유럽에서는 인터루킨-13 억제제인 트랄로키누맙이 12세 이상의 중등증 및 중증 아토피피부염 환자에 대해 사용이 승인되었다. 또 다른 인터루킨-13 억제제인 레브리키주맙은 성인 및 청소년 아토피피부염을 대상으로 개발 중이며, 임상시험에서 유망한 결과를 보였다^{186, 331}. 네몰리주맙은 선택적 인터루킨-31 억제제로, 일본에서 성인과 13세 이상의 소아를 대상으로 아토피피부염과 관련된 가려움증 치료에 사용하도록 승인되었다.

국내에서 우파다시티닙과 아브로시티닙은 12세 이상의 기존 치료제에 적절히 반응하지 않는 중등증 및 중증 아토피피부염 환자에게 사용이 승인되었다. 기존의 면역 억제 요법이나 생물학적 제제로 증상이 적절히 조절되지 않는 청소년 아토피피부염 환자에서는 이 두 가지 경구용 선택적 JAK1 억제제인 우파다시티닙과 아브로시티닙의 사용이 고려되어야 한다¹⁹⁸. 중등증 및 중증 아토피피부염을 가진 청소년에서 우파다시티닙 15mg 및 30mg 사용의 안전성과 효능은 성인에서 보고된 것과 유사했으며, 우파다시티닙 30mg의 심각한 이상 반응은 없었다²²⁵. 아브로시티닙 200mg은 12세 이상 환자에서 1일 1회 복용 요법으로 승인되었으며, 연령에 관계없이 유사한 효능 및 안전성 프로파일을 보였다³³². 두필루맙에 반응하지 않는 성인 아토피피부염 환자의 상당수가 아브로시티닙 치료를 통해 피부가 깨끗해지고 가려움증이 완화되는 임상적 효과를 얻을 수 있었다는 연구 보고가 있어¹⁹⁸, 다른 전신 요법에 반응하지 않는 소아 및 청소년의 중등증 및 중증 아토피피부염 환자에게는 경구용 JAK 억제제를 고려할 수 있다.

고령자를 위한 특별 고려 사항

피부병변을 동반한 만성적인 가려움증이 지속되는 고령의 환자에서 다른 가려움증의 원인을 피부과 전문의가 배제한 경우 아토피피부염에 준한 치료를 고려할 것을 제안한다 (권고 강도: B, 근거 수준: 5, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 80%).

산업 사회에서는 기대 수명의 증가와 저출산으로 인해 고령 인구가 점차 증가하고 있다. 고령자의 아토피피부염은 일반적으로 60세 이상의 환자에서 발생하는 아토피피부염으로 정의된다³³³. 선진국의 고령자 아토피피부염 유병률은 약 1~3%이다. Chan 등³³⁴은 최근 고령층의 아토피피부염의 유병률이 매년 6%씩 증가함을 보고했다. 성인 아토피피부염은 여성에서 유병률이 더 높은 경향이 있는 반면, 고령자의 아토피피부염은 남성이 우세한 것으로 나타났다^{335, 336}. 노년기에 아토피피부염의 재발 및 성인기 아토피피부염의 지속은 고령의 환자에서 관찰되는 아토피피부염의 가장 흔한 특징이다. 일본 피부과 협회에서 제시한 아토피피부염 진단 기준에서는 성인 아토피피부염은 상반신에 연령 관련 특징이 더 심하게 나타나는 것으로 보고하고 있다³³⁷. 고령자 아토피피부염의 가장 흔한 침범 부위는 몸통으로 알려져 있다. 팔 오금(antecubital fossa)과 다리 오금(popliteal fossa)은 비교적 보존되어 있는 반면, 팔꿈치와 무릎의 주름 주위에 역태선화가 간혹 관찰된다. 엉덩이, 생식기 부위 침범은 고령자 아토피피부염에서 더 높은 비율로 관찰된다³³⁸.

고령의 아토피피부염 환자는 젊은 성인보다 치료가 더 어렵다고 알려져 있다. 고령자는 수면 장애, 우울증, 불안, 심혈관 질환, 당뇨병, 고혈압, 이상지질혈증과 같은 동반 질환 및 기저 전신 질환이 있을 위험이 더 높다. 따라서 고령자는 취약한 시험자로 간주될 수 있으며 임상시험에 참여할 가능성이 낮다³³⁹. 이러한 대표성 부족은 임상시험 참여 기회를 제한하여 고령 아토피 피부염 환자에게 치료 결정을 내리는 데 어려움을 초래할 수 있다. 동반 질환의 부담 증가 외에도 치료 전략은 연령과 관련된 변화인 면역 노화(immunosenescence), 다약제와 관련된 위험, 인지 기능 저하, 암 병력, 경제적 부담, 국소 치료제의 순응도 또는 자가 주사 능력에 영향을 미치는 제한된 기능적 독립성을 고려해야 한다.

고령자에서 새로이 발병하는 아토피피부염의 진단과 관련하여, Hanifin & Rajka 아토피피부염 진단 기준의 주소건(major criteria)인 신체의 전형적인 분포가 고령 환자의 아토피피부염의 임상 양상을 완전히 대표하지 않을 수 있으며, 회상 편견(recall bias)으로 인해 알레르기 질환의 정확한 개인 또는 가족 병력을 얻을 가능성이 제한될 수 있다. 고령 환자의 아토피피부염은 다른 유형의 아토피피부염에 비해 Hanifin & Rajka 아토피피부염 진단 기준의 부소건(minor criteria) 항목들에 대한 대표성도 떨어진다. 모공각화증

(keratosis pilaris), 백색비강진(pityriasis alba)은 소아 아토피피부염의 주요 특징이며, 건조증, 앞목 주름, 헤르토게 징후(Hertoghe's sign)는 노인성 아토피피부염의 특징이지만, 이는 아토피피부염 진단에 덜 특이적인 것으로 간주된다³⁴⁰. 따라서 고령의 아토피피부염 환자는 종종 Hanifin & Rajka 진단 기준을 충족하지 못한다. 고령의 환자에서 아토피피부염의 진단을 위해서는 다른 만성 소양성 피부염을 배제하기 위한 장기적인 추적 관찰이 필요하며, 최소 6개월 동안 피부과 전문의에 의해 확인된 만성 소양성 피부염의 재발성 및 지속적 경과를 고령 환자의 아토피피부염 진단에 필수적 요소이다. 이에 피부 병변을 동반한 만성적인 가려움증이 지속되는 고령의 환자에서 다른 가려움증의 원인을 피부과 전문의가 배제한 경우 아토피피부염으로 진단하고 치료해야 한다. 옴과 같은 감염, 티아지드, 칼슘 채널 차단제, 스타틴, 마약 사용, DPP4 억제제와 같은 소양증 유발 약물, 숨겨진 약성 종양 및 신경학적 원인 등은 고령자의 아토피피부염 진단 전에 확인되어야 한다. 수포성 천포창, 포진성 피부염, 두드러기성 피부염 및 피부 T 세포 림프종과 같은 다른 소양성 질환을 배제하기 위해 의심스러운 경우에는 피부조직학적 검사를 시행할 것을 권장한다.

기존 국소 치료에 불응하는 고령의 아토피피부염 환자에서 효과 대비 위험도와 동반질환을 고려하여 생물학적 제제와 저용량 JAK 억제제의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다 (권고 강도: B, 근거 수준: 5, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 82%).

고령자는 약물 부작용이 발생하기 쉬우므로 치료 전략을 신중하게 수립하여 최적의 안전성 대비 효과를 보장해야 한다. 진정 효과가 있는 1세대 항히스타민제는 심한 야간 가려움증으로 인한 수면 장애를 겪는 고령의 아토피피부염 환자에게 유용할 수 있다. 고령 환자는 특히 소변 저류, 기능 장애, 변비, 현기증, 구강 건조, 시야 흐림과 같은 항히스타민제의 항콜린성 부작용에 취약하다. 미국 노인병 학회 Beers 기준에서는 1세대 항히스타민제의 높은 항콜린 활성도와 섬망 및 알츠하이머병의 위험으로 인해 고령자에게 1세대 항히스타민제를 주의해서 사용할 것을 강력히 권고하고 있다^{341, 342}. 광범위한 면역 조절 작용을 하는 기존의 면역 억제제는 고령자에게 부작용을 일으키기 쉬운 경향이 있다. 전신 코르티코스테로이드를 장기간 사용하면 고혈압, 당뇨병, 소화성 궤양, 백내장, 골다공증 및 골절의 위험이 높아질 수 있다. 일일 사이클로스포린 용량이 지속적으로 5mg/kg을 초과하면 신독성이 발생할 가능성이 더 높고^{343, 344}, 나이가 증가함에 따라 사이클로스포린의 청소

율이 감소하기 때문에 고령의 아토피피부염 환자의 경우 혈청 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링해야 한다. 메토틱렉세이트는 고령의 아토피피부염 환자 치료에서 생물학적 제제 대신 사용할 수 있는 대체 옵션이다³⁴⁵. 그러나 신장 청소율이 감소하면 메토틱렉세이트의 간독성 및 골수 억제와 같은 독성이 증가할 수 있다. 따라서 고령의 아토피피부염 환자의 경우 메토틱렉세이트는 저용량으로 투여하고 면밀히 모니터링하며 매주 투약 일정을 준수하는 것이 좋다. 면역 억제제와 광선 요법은 이론적으로 암 발병 위험을 높일 수 있다. 특히, 고령의 아토피피부염 환자들은 Th2/Th17/Th22의 혼합 면역 표현형을 가질 수 있다는 점을 고려할 때³⁴⁶, JAK 억제제는 가려움증을 빠르게 완화할 수 있는 훌륭한 대안이 될 수 있다. 그러나 고령자에서 JAK 억제제의 시작 권장 용량은 안전성 우려로 인해 성인 환자의 절반 용량으로 권장되고 있다. 특히 65세 이상 환자의 경우, JAK 억제제의 위험과 이점을 신중하게 비교해야 하며, 소양증 조절의 이점이 심근경색 및 뇌경색과 같은 주요 심혈관계 이상 사건, 폐색전증 및 심부정맥 혈전증을 포함한 정맥 혈전색전증, 심각한 감염 및 악성 종양에 대한 관련 위험보다 더 큰 경우에만 사용해야 한다. 두필루맵은 다양한 다기관 연구 및 증례 연구에서 입증된 바와 같이 안전한 치료 옵션이며, 젊은 성인과 비교하여 유사한 효능 및 이상 반응 프로파일을 보였다³⁴⁶⁻³⁴⁹. 그러나 약제의 높은 비용은 고령 환자에게 경제적 부담이 될 수 있으며, 자가 관리 능력이 저하될 가능성이 있는 고령 아토피피부염 환자에게는 정기적으로 집에서 자가 주사를 맞는 것이 어려울 수도 있다.

고령의 아토피피부염 환자에서 장기간 국소 스테로이드제를 사용해야 하는 경우 국소 칼시뉴린 억제제의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다 (권고 강도: B, 근거 수준: 5, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 92%).

국소 코르티코스테로이드는 소양증 완화에 효과적인 치료법이며 경제적 부담도 적다. 그러나 경피 침투력이 높은 고령의 아토피 피부염 환자가 고강도 코르티코스테로이드를 만성적으로 사용할 경우 피부 위축, 모세혈관 확장증, 노인성 자반증이 발생할 수 있다. 국소 칼시뉴린 억제제는 피부 위축, 녹내장, 백내장을 유발하지 않아, 국소 코르티코스테로이드보다 장기 사용에 대한 선호도가 높다. 고령의 환자는 노화와 관련된 피부 장벽 약화로 인한 건조증이 발생하기 쉽다. 고령자에서는 노화에 따른 각질층 구성의 변화로 인해 장벽 기능이 손상될 수 있으며, 칼슘 채널 차단제로 인한 피부염, 스타틴으로 인한 건조 피부

염 등 약물의 영향도 고려해야 한다. 부드러운 세정과 지질 함량이 높은 보습제는 고령자의 아토피피부염 관리에 매우 중요하다. 고령 아토피피부염 환자에게 거친 수건이나 뜨거운 물로 몸을 문지르는 등의 거친 목욕을 피하도록 하여 피부 자극을 줄일 수 있도록 교육하는 것이 필요하다. 또한, 고령 환자의 경우 오일 제품 사용 시 미끄러짐에 주의를 기울여야 한다. 근시일 내로 국소 JAK 억제제, PDE4 억제제, 인터루킨-31 억제제가 고령자의 아토피피부염의 치료제로 유망할 것으로 여겨지며, 무작위 임상시험에 고령층을 적극적으로 포함시킬 수 있다면, 추후 고령자의 아토피피부염에 대한 효과적이고 안전한 치료 옵션의 지평이 넓어질 것이다.

임산부 및 수유부의 특별 고려 사항

임신 중에는 신체가 많은 생리적, 면역학적 변화를 겪으며 아토피피부염의 상태도 변한다. 임신 중에 아토피피부염의 증상과 습진성 병변은 종종 악화되며, 명백한 아토피 병력이 없는 사람에서 임신 중에 아토피피부염의 증상이 발생하는 것은 비교적 흔한 일이다. 이는 임신 중 호르몬 변화로 인해 Th2 면역 체계로의 전환이 일어날 수 있기 때문으로 설명될 수 있다. 또한 임신으로 인한 약물 사용의 제한은 아토피피부염의 부적절한 치료 및 아토피피부염을 악화시킬 수 있는 포진성 습진이나 포도알균 피부 감염과 같은 관련 질환의 발생으로 이어질 수 있다. 현재 임상시험 관리 기준 가이드라인에서는 임산부 또는 수유부를 대상으로 한 임상시험을 엄격히 금지하고 있기에, 이 집단에 대한 효능 및 안전성에 대한 높은 수준의 근거 기반 데이터가 없다. 그럼에도 불구하고 본 가이드라인에서는 임산부와 수유부에게 비교적 안전하고 유익할 수 있는 여러 약물 및 기타 요법을 요약하여 소개하고자 한다.

임산부와 수유부의 아토피피부염 1차 치료제

아토피피부염 환자에서 임신 또는 수유 중 국소 스테로이드제의 사용을 고려할 것을 제안한다 (권고 강도: B, 근거 수준: 2b, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 90%).

보습제 사용은 피부 장벽을 회복하고 아토피 피부염의 증상을 완화하는 가장 기본적인 치료법 중 하나이며, 이는 임신부에게도 적용된다. 특히 임신 중 다양한 약물의 사용이 제한되는 임신부의 경우 보습제 사용이 우선시되어야 한다. 임신 중에는 강도가 낮은 국소 코르티코스테로이드를 사용하는 것이 권고된다. 2015년 업데이트된 코크란 체계적 문헌고찰에서는 임신 중 국소 코르티코스테로이드의 사용을 조사한 다수의 대규모 코호트 및 증례 대조군 연구에 대해, 근거 수준은 낮지만 임신 관련 합병증 및 임신 결과와 인과관계가 없는 것으로 보고하였다³⁵⁰. 또한, 임신 중 국소 코르티코스테로이드의 사용이 임신 결과와 관련이 있는지 평가하기 위해 최근 덴마크에서 시행된 코호트 연구에서는 임신 중 국소 코르티코스테로이드 사용과 저체중아 및 저출산 위험 사이에 연관성이 없는 것으로 밝혀졌다³⁵¹.

임신 중 국소 칼시뉴린 억제제 사용에 대한 잘 통제된 연구는 없지만, 한 관찰 연구에 따르면 국소 칼시뉴린 억제제의 사용은 선천성 기형 위험을 증가시키지 않는 것으로 나타났다³⁵². 국소 타크로리무스와 피메크로리무스의 생체 이용률은 낮고 전신 흡수는 매우 낮다³⁵³. 따라서 국소 코르티코스테로이드의 부작용을 고려할 때 얼굴 및 접히는 부위 외에도 복부 및 허벅지와 같이 피부 튼살이 생기기 쉬운 부위에는 국소 칼시뉴린 억제제가 선호될 수 있다. 또한 임신부는 협대역(311nm NB-UVB), 광대역(BB-UVB) 및 UVA1을 사용하는 광선 요법 모두 안전하게 사용할 수 있지만, 소랄렌은 광선 요법과 함께 사용해서는 안 된다.

임산부와 수유부의 아토피피부염 2차 및 3차 치료제

아토피피부염 환자에서 임신 중 경구 사이클로스포린은 환자의 유익성-위험성 비 (benefit-risk ratio)를 고려하여 제한적 사용을 제안한다 (권고 강도: C, 근거 수준: 4, 응답자 비율 [동의 점수 ≥7]: 76%).

1차 치료로 충분한 개선이 나타나지 않으면 2차 치료를 고려해야 한다. 치료 옵션의 선택은 치료의 유익성-위험성 비에 근거하여 이루어져야 한다. 전신 코르티코스테로이드는 산모와 태아에 미치는 영향이 비교적 잘 문서화되어 있으므로 임신 중 필요한 경우에만 전신

코르티코스테로이드를 제한적으로 단기간 사용해야 한다. 산모가 섭취한 코르티코스테로이드의 극히 일부만이 모유를 통해 배출되므로 수유 중 단기간의 전신 코르티코스테로이드 치료는 안전한 것으로 인정되고 있다. 사이클로스포린은 현재 임신부의 아토피피부염 치료에 금기이지만 오프라벨 치료에 대한 증거가 증가하고 있다는 점에 주목할 가치가 있다³⁵⁴⁻³⁵⁷. 따라서 질병 조절을 위해 아토피피부염 악화에 단독으로 또는 1차 치료와 병용하여 임신부에게 사이클로스포린의 사용을 고려할 수 있다. 약물을 복용하는 동안 환자의 혈압을 모니터링하고 정기적인 혈액 검사를 실시하는 것은 필수적이다. 아자티오프린은 임신부의 조절되지 않는 아토피피부염에도 사용할 수 있지만, 이는 임신 전부터 사용하는 자에게 지속 사용하는 것으로만 사용을 제한해야 한다.

메토트렉세이트 및 마이코페놀레이트 모페틸과 같이 중등증 및 중증 아토피피부염을 조절하는 데 사용되어 온 특정 전신 면역 억제제는 태아 기형 및 심각한 부작용의 가능성으로 인해 임신부 및 수유부에 사용이 금기이다. 마찬가지로 최근 몇 년 동안 단일 클론 항체 및 JAK 억제제와 같은 새로운 약제가 아토피피부염 치료에 활발히 사용되고 있지만, 임신부 및 수유부에서의 안전성에 대한 증거는 아직 부족하다. 두필루맵은 소수의 증례에서 안전하다고 보고된 바 있으나³⁵⁸⁻³⁶¹, JAK 억제제는 임신과 수유 중에는 금기이다.

기타 아토피피부염 및 관련 합병증에 대한 관리

임신 중 습진의 악화는 종종 다양한 전염병과 관련이 있으며 적절한 치료가 필요하다. 필요한 경우 임신부에게 클로르헥시딘(chlorhexidine), 옥테니딘(octenidine), 희석된 차아염소산나트륨과 같은 여러 가지 소독제를 사용할 수 있다. 또한 필요한 경우 푸시딘산이나 무피로신을 포함한 국소 항생제를 사용할 수 있다. 경구용 항생제는 임신 중 피부 감염 치료에 적절한 것으로 간주될 수 있다. 일반인과 마찬가지로 임신부에게도 포진상 습진에 대한 항바이러스 치료를 권장하며, 아시클로비르와 발라시클로비르가 사용될 수 있다.

항히스타민제는 제한된 효능에도 불구하고 아토피피부염 환자의 가려움증을 조절하고 수면을 유도하는 데 도움이 될 수 있으므로 비교적 널리 사용되고 있다. 임신부에게는 클로

르페니라민이 가장 안전하게 사용할 수 있으며, 진정 효과가 없는 항히스타민제 중에서는 세트리진과 로라타딘이 가장 안전하다. 대부분의 항히스타민제는 모유로 최소량이 배설되므로 모유 수유 중에 사용해도 안전한 것으로 간주된다³⁶².

임신과 모유 수유 중 산모의 식단이 자손의 아토피피부염 발생에 영향을 미치는지에 대한 논쟁은 계속되고 있다. 코크란 체계적 문헌고찰에 따르면 임신부의 알레르겐 제거는 생후 18개월 이하 자녀의 아토피피부염 발병을 예방하는 데 유용하지 않은 것으로 나타났다³⁶³. 또한 최근의 또 다른 체계적 문헌고찰 연구에서는 유제품 및 계란의 섭취를 줄이거나 제한해도 자손의 아토피피부염 위험을 줄이지 못한다고 보고했다. 수유와 관련하여 모든 식품 제한에 대한 연구 결과들의 증거는 불충분하였다³⁶⁴.

약물 교체 시 고려 사항

아토피피부염 치료 중 약물 교체는 치료 효과가 충분하지 않거나 약물의 안전성 또는 내약성이 감소한 경우에 주로 고려한다. 그러나 현재까지 이와 관련한 일반적으로 통용되는 가이드라인은 없으며, 각 국가 또는 피부과 학회마다 자체적인 가이드라인을 사용하고 있는 실정이다. 2019년에 공표된 아토피피부염의 중증도 분류 및 치료 불응성을 정의한 국내 가이드라인에 따르면, 불충분한 반응을 보이는 치료 불응성 아토피피부염은 3개월 간의 적절한 치료 후에도 EASI 50에 도달하지 못하거나 주간 또는 야간 소양증 NRS 4점 이상 또는 피부과 삶의 질 지수(DLQI) 6점 이상 중 하나 이상의 기준을 충족하는 아토피피부염으로 정의된다¹⁵⁸.

다기관 연구에서 전문가들은 약제별 최대 용량으로 3개월 동안 치료 효과가 완전히 발현될 때까지 기다린 후 효과가 없을 시 약물 교체를 고려하는 것에 동의했다³⁶⁵. 또 다른 eDelphi 합의에서는 3개월 내에 도달해야 할 초기 목표와 6개월 내에 도달해야 할 최적의 치료 목표를 제시하였으며, 환자 전반적 평가(Patient Global Assessment, PtGA)와 질환 영역(EASI, SCORAD, PP-NRS, DLQI 및 POEM)을 두 평가축으로 고려하여 치료 유지, 약물 교체 또는 치료 최적화를 논의하도록 권고했다. 3개월 내 치료 목표는 PtGA 최소 1점 감소, EASI 50 도달, SCORAD 50 도달, PP-NRS 최소 3점 이상 감소, DLQI 최소 4점 이상 감소, POEM 최소 4점 이상 감소이다. 6개월 내 치료 목표는 PtGA 2점 이하, EASI 75 반응 도달 또는 EASI 7점 이하, SCORAD 75 도달 또는 SCORAD 24점 이하, PP-NRS 4점 이하, DLQI 5점 이하, POEM 7점 이하이다³⁶⁶.

포르투갈 피부과 및 성병학회는 3개월 내 EASI 50점 도달, 6개월 내 EASI 75점 도달, 3개월 내 가려움증 NRS 최소 3점 감소, 6개월 내 가려움증 NRS 4점 이하, 3개월 내 DLQI 최소 4점 감소, 6개월 내 DLQI 5점 이하 달성을 치료 목표로 제시했다. 이들은 치료 시작 후 3개월 이내에 치료 목표에 도달하지 못하는 경우를 1차 실패로, 그 이후에 목표를 도달하지 못하는 경우를 2차 실패로 간주하였으며, 이때에는 전신 약물 교체를 고려할 것을 권장하였다³⁶⁷. 아토피피부염의 효과적인 치료를 위하여 기존의 합의 및 지침들을 활용하여 부적절한 치료 반응을 보이는 경우, 적절한 시기에 전신 약물을 교체하는 노력을 기울여야 한다.

치료 알고리즘

	Mild AD	Moderate AD	Severe AD		
Basic therapies	Moisturizer, cleansing and bathing, avoidance of allergens, educational program				
Topical therapies	<ul style="list-style-type: none"> • Topical corticosteroids (acute and proactive) • Topical calcineurin inhibitors (reactive and proactive) • Wet wrap therapy (acute) 				
Systemic therapies	<ul style="list-style-type: none"> • Conventional systemic drugs: cyclosporine, methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, alitretinoin, corticosteroids (short-term) 				
	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> • Biologics : dupilumab tralokinumab lebrizumab </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"> \updownarrow * \leftrightarrow * </td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> • JAK inhibitors : baricitinib upadacitinib abrocitinib </td> </tr> </table>			<ul style="list-style-type: none"> • Biologics : dupilumab tralokinumab lebrizumab 	\updownarrow * \leftrightarrow *
<ul style="list-style-type: none"> • Biologics : dupilumab tralokinumab lebrizumab 	\updownarrow * \leftrightarrow *	<ul style="list-style-type: none"> • JAK inhibitors : baricitinib upadacitinib abrocitinib 			
Other therapies	<ul style="list-style-type: none"> • Phototherapy 				
	<ul style="list-style-type: none"> • Antibiotics (infected state) • Antihistamine • Antifungals (head and neck dermatitis) • Allergen-specific immunotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> • Probiotics and prebiotics • Evening primrose oil • Vitamin D 			

*Switchable in insufficient response[†] or intolerable due to adverse effects

[†]Insufficient response is defined as AD who failed to reach to EASI 50, or meets one or more of the following criteria after 3 months appropriate treatment: daytime or nighttime itch with itch numeric rating scale(NRS) score ≥ 4 , or dermatology life quality index(DLQI) ≥ 6

결론

본 치료 가이드라인은 한국형 아토피피부염 치료에 대한 최신 문헌을 기반으로 한 전문가들의 신중하고 포괄적인 평가를 반영하고 있다. 본 치료 가이드라인은 여러 핵심 권고안들을 통해 한국인 아토피피부염 환자 치료의 중요한 기초를 제공하고 있다. 본 권고안에서는 피부 장벽 기능을 유지하고 악화 및 재발을 줄이기 위한 보습제와 국소 치료가 여전히 아토피피부염의 치료에서 필수적임을 확인하고 있다. 국소 치료가 불충분한 환자에게는 전신 치료제의 사용을 제안하고 약물의 효능과 잠재적 부작용 사이의 신중한 고려가 필요함을 강조하고 있다. 본 가이드라인에서는 아토피피부염 치료에 사용되는 생물학적 제제와 JAK 억제제와 같은 새로운 약물들의 사용은 중등증 및 중증 아토피피부염 환자에게 효과적인 치료를 제공할 수 있다고 제안하고 있으며, 생물학적 제제와 JAK 억제제의 약제간 교체 투여와 관련한 권고 사항들을 포함하고 있다. 또한, 소아, 청소년, 고령자, 임산부 및 수유부와 같은 특수 집단을 포함한 다양한 아토피피부염 환자에 대한 치료 고려사항을 제공하고 있다. 물론, 본 가이드라인에서 제시한 권고 사항들은 추가적인 연구가 진행됨에 따라 업데이트가 이루어질 수 있을 것으로 생각한다.

본 한국형 아토피피부염 치료 가이드라인은 최신 과학적 증거와 전문가 합의를 바탕으로 도출된 결과이다. 본 가이드라인이 한국인 아토피피부염 환자의 최적의 치료와 환자 관리를 촉진하는 데에 중요한 지침서가 될 것으로 기대한다.

참고 문헌

1. Draelos ZD. Therapeutic moisturizers. *Dermatol Clin.* 2000;18(4):597-607.
2. Loden M, Andersson A, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm®). *Br J Dermatol.* 1999;140(2):264-7.
3. Lindh JD, Bradley M. Clinical effectiveness of moisturizers in atopic dermatitis and related disorders: a systematic review. *Am J Clin Immunol.* 2015;16(5):341-59.
4. Rossi AB, Bacquey A, Nocera T, Thouvenin M-D. Efficacy and tolerability of a medical device repairing emollient cream associated with a topical corticosteroid in adults with atopic dermatitis: an open-label, intra-individual randomized controlled study. *Dermatol Ther.* 2018;8(2):217-28.
5. Wiren K, Nohlgård C, Nyberg F, Holm L, Svensson M, Johannesson A, et al. Treatment with a barrier - strengthening moisturizing cream delays relapse of atopic dermatitis: a prospective and randomized controlled clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(11):1267-72.
6. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid - sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol.* 1997;14(4):321-4.
7. Boralevi F, Saint Aroman M, Delarue A, Raudsepp H, Kaszuba A, Bylaite M, et al. Long - term emollient therapy improves xerosis in children with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(11):1456-62.
8. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F. The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology.* 2007;214(1):61-7.
9. Akerstrom U, Reitamo S, Langeland T, Berg M, Rustad L, Korhonen L, et al. Comparison of moisturizing creams for the prevention of atopic dermatitis relapse: a randomized double-blind controlled multicentre clinical trial. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(5):587-92.
10. Darsow U, Lübke J, Taieb A, Seidenari S, Wollenberg A, Calza A, et al. Position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(3):286-95.
11. Sirikudta W, Kulthanan K, Varothai S, Nuchkull P. Moisturizers for patients with atopic dermatitis: an overview. *J Allergy Ther.* 2013;4(4):1-6.
12. Na J-I, Hwang J-S, Park H-J, Kim D-H, Park W-S, Youn S-W, et al. A new moisturizer containing physiologic lipid granules alleviates atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2010;21(1):23-7.
13. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, Sheu MY, Fowler AJ, Fluhr JW, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(2):198-208.
14. Draelos ZD. The science behind skin care: moisturizers. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(2):138-44.
15. 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(5):657-82.
16. Chow S, Seow CS, Dizon MV, Godse K, Foong H, Chan V, et al. A clinician's reference guide for the management of atopic dermatitis in Asians. *Asia Pacific Allergy.* 2018;8(4).
17. Wollenberg A, Christen - Zäch S, Taieb A, Paul C, Thyssen J, de Bruin - Weller M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2717-44.
18. Dekio I, Morita E. The weight of a finger-tip unit of ointment in 5-gram tubes. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(5):302-3.
19. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(11):1904-26.
20. Miyachi Y. The application quantity quantification tool: how to use the FTU and precautions. *J Visual Dermatol.* 2017;16:462-4.
21. Nakamura M, Uemura K, Nemoto O, Miyachi Y. Evaluation of an optimal method for topical application of moisturizer. *Skin Res.* 2006;5(4):311.
22. Otani M, Mi O, Nozawa A, Matsumoto M, Yamamura Y, Komoda M. A study of the influence of the volume and frequency of application on the efficacy of moisturizers. *Jpn J Dermatol.* 2012;122:39-43.
23. Kim JE, Kim HJ, Lew B-L, Lee KH, Hong SP, Jang YH, et al. Consensus guidelines for the treatment of atopic dermatitis in Korea (Part I): general management and topical treatment. *Ann Dermatol.* 2015;27(5):563-77.
24. Chan TC, Wu N-L, Wong L-S, Cho Y-T, Yang C-Y, Yu Y, et al. Taiwanese Dermatological Association consensus for the management of atopic dermatitis: A 2020 update. *J Formos Med Assoc.* 2021;120(1):429-42.
25. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116-32.
26. Kelleher MM, Cro S, Van Vogt E, Cornelius V, Lodrup Carlsen KC, Ove Skjerven H, et al. Skincare interventions in infants for preventing eczema and food allergy: A cochrane systematic review and individual participant data meta - analysis. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(3):402-18.
27. Xu D, Stengel R, Sun P. Effectiveness of emollients in the prevention of atopic dermatitis in infants: a meta-analysis. *Dermatology.* 2022;238(4):711-6.
28. Zhong Y, Samuel M, van Bever H, Tham EH. Emollients in infancy to prevent atopic dermatitis: a systematic review and meta - analysis. *Allergy.* 2022;77(6):1685-99.
29. Gittler JK, Wang JF, Orlow SJ. Bathing and associated treatments in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18(1):45-57.
30. Assarian Z, O'Brien TJ, Nixon R. Soak and smear: an effective treatment for eczematous dermatoses. *Aust J Dermatol.* 2015;56(3):215-7.
31. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120(1):10-22. e2.
32. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. *Allergol Int.* 2020;69(3):356-69.
33. Cheong WK. Gentle cleansing and moisturizing for patients with atopic dermatitis and sensitive skin. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(Suppl 1):13-7.
34. Mukhopadhyay P. Cleansers and their role in various dermatological disorders. *Indian J Dermatol.* 2011;56(1):2.

35. Santer M, Ridd MJ, Francis NA, Stuart B, Rumsby K, Chorozoglou M, et al. Emollient bath additives for the treatment of childhood eczema (BATHE): multicentre pragmatic parallel group randomised controlled trial of clinical and cost effectiveness. *BMJ*. 2018;361:k366.
36. Maarouf M, Hendricks AJ, Shi VY. Bathing additives for atopic dermatitis—a systematic review. *DERMATITIS*. 2019;30(3):191-7.
37. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, Silverberg JI. Efficacy of bleach baths in reducing severity of atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(5):435-40.
38. Barnes TM, Greive KA. Use of bleach baths for the treatment of infected atopic eczema. *Aust J Dermatol*. 2013;54(4):251-8.
39. Eriksson S, Van der Plas M, Mörgelin M, Sonesson A. Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(2):513-21.
40. Fisher RG, Chain RL, Hair PS, Cunnion KM. Hypochlorite killing of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis*. 2008;27(10):934-5.
41. Shi V, Foolad N, Ornelas J, Hassoun L, Monico G, Takeda N, et al. Comparing the effect of bleach and water baths on skin barrier function in atopic dermatitis: a split-body randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):212-4.
42. Bakaa L, Pernica JM, Couban RJ, Tackett KJ, Burkhart CN, Leins L, et al. Bleach baths for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022; 128(6):660-8.
43. Sybilski AJ, Zalewska M, Furmańczyk K, Lipiec A, Krzych-Fałta E, Samoliński B, editors. The prevalence of sensitization to inhalant allergens in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(5):e81-5.
44. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, Baron S, du Toit G, Till S, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):1071-8.
45. Yujin Han MC, Yu Ri Woo, Hei Sung Kim, Jeong Deuk Lee, Sang Hyun Cho. Evolution in Allergen Sensitization in Korean Patients with Atopic Dermatitis: A 10-Year Retrospective Study Based on the Multiple Allergen Simultaneous Test. *Korean J Dermatol*. 2022;60(6):350-63.
46. Chu H, Shin JU, Park CO, Lee H, Lee J, Lee KH. Clinical diversity of atopic dermatitis: a review of 5,000 patients at a single institute. *Allergy, Asthma & Immunol Res*. 2017;9(2):158-68.
47. Miller JD. The role of dust mites in allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(3):312-29.
48. Kim J, Lee S, Woo S-y, Han Y, Lee JH, Lee I-Y, et al. The indoor level of house dust mite allergen is associated with severity of atopic dermatitis in children. *J Korean Med Sci*. 2013;28(1):74-9.
49. Cid BJ, Perez - Mateluna G, Iturriaga C, Zambrano MJ, Vives MI, Valenzuela PM, et al. Is there an association between indoor allergens and the severity of atopic dermatitis? *Int J Dermatol*. 2019;58(4):433-9.
50. Oosting A-J, de Bruin-Weller MS, Terreehorst I, Tempels-Pavlica Z, Aalberse RC, de Monchy JG, et al. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the Dutch mite avoidance study. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(3):500-6.
51. Gutgesell C, Heise S, Seubert S, Seubert A, Domhof S, Brunner E, et al. Double - blind placebo - controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2001;145(1):70-4.
52. Tan BB, Weald D, Strickland I, Freidmann P. Double-blind controlled trial of effect of housedust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *The Lancet*. 1996;347(8993):15-8.
53. Ricci G, Patrizi A, Specchia F, Menna L, Bottau P, D'angelo V, et al. Effect of house dust mite avoidance measures in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2000;143(2):379-84.
54. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, Rushton L, Williams HC, Hewson DM, et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(1).
55. Wu FF-S, Wu M-W, Pierse N, Crane J, Siebers R. Daily vacuuming of mattresses significantly reduces house dust mite allergens, bacterial endotoxin, and fungal β -glucan. *J Asthma*. 2012;49(2):139-43.
56. Bremner SF, Simpson EL. Dust mite avoidance for the primary prevention of atopic dermatitis: A systematic review and meta - analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(7):646-54.
57. Saeki H, Ohya Y, Furuta J, Arakawa H, Ichiyama S, Katsunuma T, et al. English version of clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2021. *J Dermatol*. 2022;49(10):e315-e75.
58. Li C, Chen Q, Zhang X, Li H, Liu Q, Fei P, et al. Early life domestic pet ownership, and the risk of pet sensitization and atopic dermatitis in preschool children: A prospective birth cohort in Shanghai. *Front pediatr*. 2020;8:192.
59. Milewska-Wróbel D, Lis-Święty A. Does maternal pet ownership during pregnancy influence severity of child's atopic dermatitis? *Early Hum Dev*. 2020;151:105173.
60. Pelucchi C, Galeone C, Bach J-F, La Vecchia C, Chatenoud L. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: a meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):616-22. e7.
61. Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 1998;101(3):e8.
62. Bath - Hextall FJ, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD005203.
63. Finlay AY. Quality of life in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(1):S64-S6.
64. Bass AM, Anderson KL, Feldman SR. Interventions to increase treatment adherence in pediatric atopic dermatitis: a systematic review. *J Clin Med*. 2015;4(2):231-42.
65. Farhi D, Taieb A, Tilles G, Wallach D. The historical basis of a misconception leading to undertreating atopic dermatitis (eczema): facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28(1):45-51.
66. Jeon YH. Dietary restriction misconceptions and food allergy education in children with atopic dermatitis. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(2):83-4.
67. Narla S, Hsu DY, Thyssen JP, Silverberg JI. Inpatient financial burden of atopic dermatitis in the United States. *J Invest Dermatol*. 2017;137(7):1461-7.
68. Zhao M, Liang Y, Shen C, Wang Y, Ma L, Ma X. Patient education programs in pediatric atopic dermatitis: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2020;10(3):449-64.
69. Stalder J-F, Barbarot S. Atopic dermatitis school: therapeutic education of atopic patients. *Rev Prat*. 2006;56(3):273-6.
70. Lambert J, Bostoen J, Geusens B, Bourgeois J, Boone J, De Smedt D, et al. A novel multidisciplinary educational programme for patients with chronic skin diseases: Ghent pilot project and first results. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):57-63.

71. Staab D, Von Rueden U, Kehrt R, Erhart M, Wenninger K, Kamtsiuris P, et al. Evaluation of a parental training program for the management of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(2):84-90.
72. Jang YH, Lee JS, Kim SL, Song CH, Jung HD, Shin DH, et al. A family-engaged educational program for atopic dermatitis: a seven-year, multicenter experience in Daegu-Gyeongbuk, South Korea. *Ann Dermatol.* 2015;27(4):383-8.
73. Barbarot S, Stalder J. Therapeutic patient education in atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2014;170:44-8.
74. Park GY, Park H-s, Cho S, Yoon H-S. The effectiveness of tailored education on the usage of moisturizers in atopic dermatitis: a pilot study. *Ann Dermatol.* 2017;29(3):360-2.
75. Kupfer J, Gieler U, Diepgen TL, Fartasch M, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Structured education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents—a multicenter, randomized controlled trial. *J Psychosom Res.* 2010;68(4):353-8.
76. Barbarot S, Gagnayre R, Bernier C, Chavigny J, Chiaverini C, Lacour J, et al., editors. A guide for education programs in atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134(2):121-7.
77. Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, Kupfer J, Lob-Corzilius T, Ring J, et al. Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ.* 2006;332(7547):933-8.
78. Heratizadeh A, Werfel T, Wollenberg A, Abraham S, Plank-Habibi S, Schnopp C, et al. Effects of structured patient education in adults with atopic dermatitis: multicenter randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):845-53. e3.
79. LeBovidge JS, Elverson W, Timmons KG, Hawryluk EB, Rea C, Lee M, et al. Multidisciplinary interventions in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(2):325-34.
80. Barbarot S, Bernier C, Deleuran M, De Raeve L, Eichenfield L, El Hachem M, et al. Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendations. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(2):199-206.
81. Ehlers A, Stangier U, Gieler U. Treatment of atopic dermatitis: a comparison of psychological and dermatological approaches to relapse prevention. *J Consult Clin Psychol.* 1995;63(4):624-35.
82. Chisolm SS, Taylor SL, Balkrishnan R, Feldman SR. Written action plans: potential for improving outcomes in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):677-83.
83. Ntuen E, Taylor SL, Kinney M, O'Neill JL, Krowchuk DP, Feldman SR. Physicians' perceptions of an eczema action plan for atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2010;21(1):28-33.
84. Rork JF, Sheehan WJ, Gaffin JM, Timmons KG, Sidbury R, Schneider LC, et al. Parental response to written eczema action plans in children with eczema. *Arch Dermatol.* 2012;148(3):391-2.
85. Shi VY, Nanda S, Lee K, Armstrong AW, Lio PA. Improving patient education with an eczema action plan: a randomized controlled trial. *Dermatol.* 2013;149(4):481-3.
86. Sauder MB, McEvoy A, Sampson M, Kanigsberg N, Vaillancourt R, Ramien ML, et al. The effectiveness of written action plans in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2016;33(2):e151-e3.
87. Sears HW, Bailer JW, Yeadon A. Efficacy and safety of hydrocortisone buteprate 0.1% cream in patients with atopic dermatitis. *Clin Ther.* 1997;19(4):710-9.
88. Lebwohl M. Efficacy and safety of fluticasone propionate ointment, 0.005%, in the treatment of eczema. *Cutis.* 1996;57(2 Suppl):62-8.
89. Matheson R, Kempers S, Breneman D, Draelos Z, Johnson CE, Loss R, et al. Hydrocortisone butyrate 0.1% lotion in the treatment of atopic dermatitis in pediatric subjects. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(3):266-71.
90. Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Smith S, Rogers NK, et al. What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):910-27.
91. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. *J Dermatol.* 2019;46(12):1053-101.
92. Bleehen SS, Chu AC, Hamann I, Holden C, Hunter JA, Marks R. Fluticasone propionate 0.05% cream in the treatment of atopic eczema: a multicentre study comparing once-daily treatment and once-daily vehicle cream application versus twice-daily treatment. *Br J Dermatol.* 1995;133(4):592-7.
93. Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *Bmj.* 2007;334(7606):1272.
94. Bieber T, Vick K, Fölster-Holst R, Belloni-Fortina A, Städtler G, Worm M, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2007;62(2):184-9.
95. Lax SJ, Harvey J, Axon E, Howells L, Santer M, Ridd MJ, et al. Strategies for using topical corticosteroids in children and adults with eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;3(3):Cd013356.
96. Hengge UR. Topical Corticosteroids. In: Gaspari AA TS, Perez OA, Berman B, , editor. *Clinical and Basic Immunodermatology*. Springer; 2008. p. 561-77.
97. Coondoo A, Phiske M, Verma S, Lahiri K. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):416-25.
98. Furue M. Topical corticosteroids: how to use in clinical practice. *Arerugi=[Allergy].* 2009;58(5):491-8.
99. Furue M, Terao H, Rikihisa W, Urabe K, Kinukawa N, Nose Y, et al. Clinical dose and adverse effects of topical steroids in daily management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):128-33.
100. Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, Sanchez IM, Liao W. Ocular Co-Morbidities of Atopic Dermatitis. Part II: Ocular Disease Secondary to Treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(6):807-15.
101. Hsu JI, Pflugfelder SC, Kim SJ. Ocular complications of atopic dermatitis. *Cutis.* 2019;104(3):189-93.
102. van Velsen SG, De Roos MP, Haeck IM, Sparidans RW, Bruijnzeel-Koomen CA. The potency of clobetasol propionate: serum levels of clobetasol propionate and adrenal function during therapy with 0.05% clobetasol propionate in patients with severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(1):16-20.
103. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, Fontenoy AM, Nguyen JM, Leux C, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):808-14.
104. Lee JY, Her Y, Kim CW, Kim SS. Topical Corticosteroid Phobia among Parents of Children with Atopic Eczema in Korea. *Ann Dermatol.* 2015;27(5):499-506.
105. Kojima R, Fujiwara T, Matsuda A, Narita M, Matsubara O, Nonoyama S, et al. Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(1):29-35.
106. Sidbury R, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, Drucker AM, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(1):e1-e20.

107. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs*. 2013;15(4):303-10.
108. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, Weng SC, Gabriel TM, Villafuerte LL, et al. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *J Dermatol*. 2013;40(3):160-71.
109. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2005;330(7490):516.
110. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(1 Suppl):S47-57.
111. El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2009;54(2):76-87.
112. Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2003;139(9):1184-6.
113. Draelos Z, Nayak A, Pariser D, Shupack JL, Chon K, Abrams B, et al. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investigator-blind comparison. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):602-9.
114. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB, Jr., Antaya R, Langley RG, Kirsner RS, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(5):810-22.
115. Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, Cambazard F, Bieber T, Fölster-Holst R, et al. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1% tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1282-9.
116. Abędź N, Pawliczak R. Efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Postepy Dermatol Alergol*. 2019;36(6):752-9.
117. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML, Zhu X, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*. 2015;135(4):597-606.
118. Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, Horváth A, Coenraads PJ, Thestrup-Pedersen K, et al. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1453-9.
119. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol*. 2012;24(3):253-60.
120. Lübke J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(9):641-54.
121. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics*. 2002;110(1):e2-e.
122. Hong C-h, Gooderham M, Bissonnette R. Evidence review of topical Calcineurin inhibitors for the treatment of adult atopic dermatitis. *J Cutan Med Surg*. 2019;23(4):5S-10S.
123. Lam M, Zhu JW, Tadrous M, Drucker AM. Association between topical calcineurin inhibitor use and risk of cancer, including lymphoma, keratinocyte carcinoma, and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2021;157(5):549-58.
124. Maruho Co. L. Results of a post-marketing survey regarding Protopic® ointment 0.03% for children. May 2019.
125. Breneman D, Fleischer AB, Jr., Abramovits W, Zeichner J, Gold MH, Kirsner RS, et al. Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):990-9.
126. 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.
127. Fahrbach K, Tarpey J, Washington EB, Hughes R, Thom H, Neary MP, et al. Crisaborole Ointment, 2%, for Treatment of Patients with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10(4):681-94.
128. Papp K, Szepietowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Leung DYM, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):863-72.
129. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Murata R, Kaino H, et al. Long-term safety and efficacy of delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2020;47(2):114-20.
130. Schommer A, Matthies C, Petersen I, Augustin M. Effektivität einer Polidocanol-Harnstoff-Kombination bei trockener, juckender Haut. *Aktuelle Dermatologie*. 2007;33(01/02):33-8.
131. Weisshaar E, Heyer G, Forster C, Handwerker HO. Effect of topical capsaicin on the cutaneous reactions and itching to histamine in atopic eczema compared to healthy skin. *Arch Dermatol Res*. 1998;290(6):306-11.
132. Liu J. FK506 and cyclosporin, molecular probes for studying intracellular signal transduction. *Immunol Today*. 1993;14(6):290-5.
133. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema - a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(5):606-19.
134. Siegels D, Heratizadeh A, Abraham S, Binnmyr J, Brockow K, Irvine AD, et al. Systemic treatments in the management of atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2021;76(4):1053-76.
135. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):429-38.
136. Goujon C, Viguier M, Staumont-Sallé D, Bernier C, Guillet G, Lahfa M, et al. Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):562-9.e3.
137. Kim JE, Kim HJ, Lew BL, Lee KH, Hong SP, Jang YH, et al. Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea (Part II): Systemic Treatment. *Ann Dermatol*. 2015;27(5):578-92.
138. Haw S, Shin MK, Haw CR. The Efficacy and Safety of Long-term Oral Cyclosporine Treatment for Patients with Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*. 2010;22(1):9-15.

139. Lee JH, Yun SJ, Lee JB, Lee SC. Therapeutic Efficacy and Safety of Methotrexate in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Retrospective Study of Korean Patients at Tertiary Referral Hospital. *Ann Dermatol.* 2020;32(5):402-8.
140. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):353-9.
141. Gerbens LAA, Hamann SAS, Brouwer MWD, Roekevisch E, Leeflang MMG, Spuls PI. Methotrexate and azathioprine for severe atopic dermatitis: a 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(6):1288-96.
142. Roekevisch E, Schram ME, Leeflang MMG, Brouwer MWD, Gerbens LAA, Bos JD, et al. Methotrexate versus azathioprine in patients with atopic dermatitis: 2-year follow-up data. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):825-7.e10.
143. Bracho-Borro M, Franco-Ruiz PA, Magaña M. The use of azathioprine in atopic dermatitis: A review. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15665.
144. Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa MF, Reynolds NJ, Wakelin S. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):711-34.
145. Meggitt SJ, Gray JC, Reynolds NJ. Azathioprine dosed by thiopurine methyltransferase activity for moderate-to-severe atopic eczema: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9513):839-46.
146. Berth-Jones J, Takwale A, Tan E, Barclay G, Agarwal S, Ahmed I, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):324-30.
147. Phan K, Smith SD. Mycophenolate mofetil and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(8):810-4.
148. Ballester I, Silvestre JF, Pérez-Crespo M, Lucas A. [Severe adult atopic dermatitis: treatment with mycophenolate mofetil in 8 patients]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(10):883-7.
149. Haeck IM, Knol MJ, Ten Berge O, van Velsen SG, de Bruin-Weller MS, Buijnzeel-Koomen CA. Enteric-coated mycophenolate sodium versus cyclosporin A as long-term treatment in adult patients with severe atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1074-84.
150. Sardana K, Sachdeva S. Update on pharmacology, actions, dosimetry and regimens of oral glucocorticoids in dermatology. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(11):5370-85.
151. Heddle RJ, Soothill JF, Bulpitt CJ, Atherton DJ. Combined oral and nasal beclomethasone dipropionate in children with atopic eczema: a randomised controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289(6446):651-4.
152. Schmitt J, Schäkel K, Fölster-Holst R, Bauer A, Oertel R, Augustin M, et al. Prednisolone vs. ciclosporin for severe adult eczema. An investigator-initiated double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Br J Dermatol.* 2010;162(3):661-8.
153. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):327-49.
154. Beckenbach L, Baron JM, Merk HF, Löffler H, Amann PM. Retinoid treatment of skin diseases. *Eur J Dermatol.* 2015;25(5):384-91.
155. Grahovac M, Molin S, Prinz JC, Ruzicka T, Wollenberg A. Treatment of atopic eczema with oral alitretinoin. *Br J Dermatol.* 2010;162(1):217-8.
156. Ahn J, Choi Y, Simpson EL. Therapeutic New Era for Atopic Dermatitis: Part 1. Biologics. *Ann Dermatol.* 2021;33(1):1-10.
157. Lee SJ, Kim SE, Shin KO, Park K, Lee SE. Dupilumab Therapy Improves Stratum Corneum Hydration and Skin Dysbiosis in Patients With Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(5):762-75.
158. Kim JE, Shin MK, Park GH, Lee UH, Lee JH, Han TY, et al. 2019 Consensus Korean Diagnostic Guidelines to Define Severity Classification and Treatment Refractoriness for Atopic Dermatitis: Objective and Subjective Assessment of Severity. *Ann Dermatol.* 2019;31(6):654-61.
159. Lee JH, Kim JE, Park GH, Bae JM, Byun JY, Shin MK, et al. Consensus Update for Systemic Treatment of Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol.* 2021;33(6):497-514.
160. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(9):1409-31.
161. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083-101.
162. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287-303.
163. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335-48.
164. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, Galus R, Nakahara T, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(3):393-408.
165. Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(1):139-47.
166. Lee DH, Ko HC, Na CH, Roh JY, Park KY, Park YL, et al. Real-World Experience of Long-Term Dupilumab Treatment for Atopic Dermatitis in Korea. *Ann Dermatol.* 2022;34(2):157-60.
167. Kamata M, Tada Y. A Literature Review of Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab for Atopic Dermatitis. *JID Innov.* 2021;1(3):100042.
168. Jang DH, Heo SJ, Kook HD, Lee DH, Jung HJ, Park MY, et al. A 52 weeks dupilumab treatment for moderate to severe atopic dermatitis in Korea: long-term efficacy and safety in real world. *Sci Rep.* 2021;11(1):23539.
169. Jang DH, Heo SJ, Jung HJ, Park MY, Seo SJ, Ahn J. Retrospective Study of Dupilumab Treatment for Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Korea: Efficacy and Safety of Dupilumab in Real-World

- Practice. *J Clin Med.* 2020;9(6).
170. Narla S, Silverberg JI, Simpson EL. Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(3):628-36.
 171. Yang N, Chen L, Shao J, Jiang F, Liu J, Li Z. Dupilumab with concomitant Janus kinase inhibitor: a novel treatment strategy for atopic dermatitis with poor response to dupilumab. *Br J Dermatol.* 2022;187(5):828-30.
 172. Kook HD, Hong N, Lee DH, Jung HJ, Park MY, Ahn J. The effect of baricitinib add-on therapy in atopic dermatitis patients treated with dupilumab. *Dermatol Ther.* 2022;35(7):e15525.
 173. Neagu N, Dianzani C, Avallone G, Dell'Aquila C, Morariu SH, Zalaudek I, et al. Dupilumab ocular side effects in patients with atopic dermatitis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(6):820-35.
 174. Ahn J, Lee DH, Na CH, Shim DH, Choi YS, Jung HJ, et al. Facial erythema in patients with atopic dermatitis treated with Dupilumab - a descriptive study of morphology and Aetiology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(11):2140-52.
 175. Jo CE, Finstad A, Georgakopoulos JR, Piguat V, Yeung J, Drucker AM. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(5):1339-47.
 176. Seok SH, An JH, Shin JU, Lee HJ, Kim DH, Yoon MS, et al. Facial Redness in Atopic Dermatitis Patients Treated With Dupilumab: A Case Series. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020;12(6):1063-5.
 177. Simpson EL, Guttman-Yassky E, Eichenfield LF, Boguniewicz M, Bieber T, Schneider S, et al. Tralokinumab therapy for moderate-to-severe atopic dermatitis: Clinical outcomes with targeted IL-13 inhibition. *Allergy.* 2023.
 178. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol.* 2021;184(3):437-49.
 179. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):450-63.
 180. Blauvelt A, Langley RG, Lacour JP, Toth D, Laquer V, Beissert S, et al. Long-term 2-year safety and efficacy of tralokinumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: Interim analysis of the ECZTEND open-label extension trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(4):815-24.
 181. Schlosser AR, Shareef M, Olydam J, Nijsten TEC, Hijnen DJ. Tralokinumab treatment for patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in daily practice. *Clin Exp Dermatol.* 2023;48(5):510-7.
 182. Simpson EL, Merola JF, Silverberg JI, Reich K, Warren RB, Staumont-Salle D, et al. Safety of tralokinumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: pooled analysis of five randomized, double-blind, placebo-controlled phase II and phase III trials. *Br J Dermatol.* 2022;187(6):888-99.
 183. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaci D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A, et al. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1080-91.
 184. Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, Weidinger S, Armstrong A, Soung J, et al. Efficacy and Safety of Lebrikizumab in Combination With Topical Corticosteroids in Adolescents and Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial (ADhere). *JAMA Dermatol.* 2023;159(2):182-91.
 185. Stein Gold L, Thaci D, Thyssen JP, Gooderham M, Laquer V, Moore A, et al. Safety of Lebrikizumab in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Integrated Analysis of Eight Clinical Trials. *Am J Clin Dermatol.* 2023;24(4):595-607.
 186. Saeki H, Akiyama M, Abe M, Igarashi A, Imafuku S, Ohya Y, et al. English version of Japanese guidance for biologics in treating atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2023;50(10):e311-22.
 187. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M, Nemolizumab JPSG. Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. *N Engl J Med.* 2020;383(2):141-50.
 188. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M, Nemolizumab JPaSG. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. *Br J Dermatol.* 2022;186(4):642-51.
 189. Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, Jaumont X, Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: A review of the existing evidence. *World Allergy Organ J.* 2021;14(3):100519.
 190. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1719-22 e1.
 191. Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: case series and a systematic review of the literature. *Int J Dermatol.* 2017;56(1):18-26.
 192. Chan S, Cornelius V, Cro S, Harper JI, Lack G. Treatment Effect of Omalizumab on Severe Pediatric Atopic Dermatitis: The ADAPT Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2020;174(1):29-37.
 193. Gori N, Chiricozzi A, Malvaso D, D'Urso DF, Caldarola G, De Simone C, et al. Successful Combination of Systemic Agents for the Treatment of Atopic Dermatitis Resistant to Dupilumab Therapy. *Dermatology.* 2021;237(4):535-41.
 194. Blauvelt A, Ladizinski B, Prajapati VH, Laquer V, Fischer A, Eisman S, et al. Efficacy and safety of switching from dupilumab to upadacitinib versus continuous upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from an open-label extension of the phase 3, randomized, controlled trial (Heads Up). *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(3):478-85.
 195. Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H, et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(2):351-8.
 196. Lee DH, Park SY, Hong N, Kook HD, Jung HJ, Park MY, et al. Successful treatment of atopic dermatitis refractory to dupilumab with baricitinib. *Dermatol Ther.* 2022;35(11):e15802.
 197. Honda R, Suenaga A, Nakahara T, Shibata-Kikuchi S. Atopic dermatitis refractory to dupilumab but markedly responsive to baricitinib. *Eur J Dermatol.* 2022;32(5):649-50.
 198. Boesjes CM, Van der Gang LF, Zuithoff NPA, Bakker DS, Spekhorst LS, Haeck I, et al. Effectiveness of Upadacitinib in Patients with Atopic Dermatitis including those with Inadequate Response to Dupilumab and/or Baricitinib: Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv00872.
 199. Patruno C, Fabbrocini G, De Lucia M, Picone V, Genco L, Napolitano M. Psoriasiform dermatitis

- induced by dupilumab successfully treated with upadacitinib. *Dermatol Ther.* 2022;35(11):e15788.
200. Licata G, Gambardella A, Tancredi V, Calabrese G, De Rosa A, Alfano R, et al. Face atopic dermatitis resistant to dupilumab: a case series of three patients successfully treated with upadacitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(2):e150-e2.
 201. Gori N, Ippoliti E, Antonelli F, Peris K, Chiricozzi A. Successful response to upadacitinib in the treatment of atopic dermatitis lesions involving sensitive and visible areas resistant to dupilumab treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2023;48(5):558-9.
 202. De Stefano L, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C, Bugatti S. Dupilumab-induced enthesoarthritis and refractory atopic dermatitis successfully treated with baricitinib. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(3):e64-e6.
 203. Kiely L, O'Connor C, Murphy M. Dupilumab therapy following JAK inhibitor withdrawal in moderate-severe atopic dermatitis. *Dermatol Ther.* 2022;35(10):e15750.
 204. Hayama K, Fujita H. Improvement of dupilumab-associated conjunctivitis after switching to upadacitinib in a patient with atopic dermatitis. *Dermatol Ther.* 2022;35(7):e15575.
 205. Kozera E, Flora A, Stewart T, Gill K, Xu J, De La Vega MA, et al. Dupilumab-associated head and neck dermatitis resolves temporarily with itraconazole therapy and rapidly with transition to upadacitinib, with *Malassezia*-specific immunoglobulin E levels mirroring clinical response. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88(1):255-7.
 206. Uchida H, Kamata M, Egawa S, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, et al. Newly developed erythema and red papules in the face and neck with detection of demodex during dupilumab treatment for atopic dermatitis improved by discontinuation of dupilumab, switching to upadacitinib or treatment with oral ivermectin: A report of two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(3):e300-e2.
 207. Achten R, Dekkers C, Bakker D, van Luijk C, de Graaf M, van Wijk F, et al. Switching from dupilumab to tralokinumab in atopic dermatitis patients with ocular surface disease: Preliminary case series. *Clin Exp Allergy.* 2023;53(5):586-9.
 208. De Greef A, Ghislain P-D, Bulinckx A, Coster A, de Halleux C, Damsin T, et al. Real-life experience of tralokinumab for the treatment of adult patients with severe atopic dermatitis: A multicentric prospective study. *Clinical drug investigation.* 2023;43(4):299-306.
 209. Quattrini L, Caldarola G, Falco GM, Pinto LM, Peris K. Successful treatment with tralokinumab in patients with atopic dermatitis and dupilumab - induced psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(12):e1432-e4.
 210. Lee Y, Kim ME, Nahm DH. Real Clinical Practice Data of Monthly Dupilumab Therapy in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Clinical Efficacy and Predictive Markers for a Favorable Clinical Response. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021;13(5):733-45.
 211. Lee H, Kim BR, Kim KH, Lee DH, Na JI. One-Year Effectiveness and Safety of Dupilumab Treatment for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Korean Patients: A Real-World Retrospective Analysis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2022;14(1):117-22.
 212. Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, Bieber T, Serra-Baldrich E, Simpson E, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol.* 2023;188(6):740-8.
 213. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol.* 2019;10:2847.
 214. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):667-77.e7.
 215. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier AM, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2021;157(6):691-9.
 216. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):523-32.
 217. de Bruin-Weller MS, Serra-Baldrich E, Barbarot S, Grond S, Schuster C, Petto H, et al. Indirect Treatment Comparison of Baricitinib versus Dupilumab in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(6):1481-91.
 218. Wan H, Jia H, Xia T, Zhang D. Comparative efficacy and safety of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: A network meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022;35(9):e15636.
 219. Bieber T, Thyssen JP, Reich K, Simpson EL, Katoh N, Torrelo A, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(2):476-85.
 220. Bieber T, Katoh N, Simpson EL, de Bruin-Weller M, Thaçi D, Torrelo A, et al. Safety of baricitinib for the treatment of atopic dermatitis over a median of 1.6 years and up to 3.9 years of treatment: an updated integrated analysis of eight clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2023;34(1):2161812.
 221. Silverberg JI, Hong HC, Thyssen JP, Calimlim BM, Joshi A, Teixeira HD, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(5):1181-96.
 222. Katoh N, Ohya Y, Murota H, Ikeda M, Hu X, Ikeda K, et al. Safety and Efficacy of Upadacitinib for Atopic Dermatitis in Japan: 2-Year Interim Results from the Phase 3 Rising Up Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(1):221-34.
 223. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1047-55.
 224. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC, Katoh N, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Follow-up Data From the Measure Up 1 and Measure Up 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2022;158(4):404-13.
 225. Paller AS, Ladizinski B, Mendes-Bastos P, Siegfried E, Soong W, Prajapati VH, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Treatment in Adolescents With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of the Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* 2023;159(5):526-35.
 226. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis:

- Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):104-12.
227. Pereyra-Rodriguez JJ, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz J, Galán-Gutiérrez M, Ruiz-Villaverde R, Vilar-Palomo S, et al. Short-Term Effectiveness and Safety of Biologics and Small Molecule Drugs for Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Life (Basel).* 2021;11(9).
 228. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10348):273-82.
 229. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop KL, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, et al. Integrated Safety Analysis of Abrocitinib for the Treatment of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis From the Phase II and Phase III Clinical Trial Program. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(5):693-707.
 230. Olydam J, Schlösser A, Custurone P, Nijsten T, Hijnen D. Real - world effectiveness of abrocitinib treatment in patients with difficult - to - treat atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(12):2537-42.
 231. Reich K, Simpson E, Wollenberg A, Bissonnette R, Abe M, Cardillo T, et al. Efficacy of downtitration or treatment withdrawal compared with continuous dosing after successful treatment with baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in a randomized substudy from the long-term extension study BREEZE-AD3. *Br J Dermatol.* 2023;188(2):208-17.
 232. Kemeny L, Varga E, Novak Z. Advances in phototherapy for psoriasis and atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(11):1205-14.
 233. Xiao H, Gu X, Huang Y, Zhu W, Shen M. Phototherapy for atopic dermatitis: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2022;38(3):233-40.
 234. Patrizi A, Raone B, Ravaioli GM. Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:511-20.
 235. Garritsen FM, Brouwer MW, Limpens J, Spuls PI. Photo(chemo)therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):501-13.
 236. Reynolds NJ, Franklin V, Gray JC, Diffey BL, Farr PM. Narrow-band ultraviolet B and broad-band ultraviolet A phototherapy in adult atopic eczema: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9273):2012-6.
 237. Kwon S, Choi JY, Shin JW, Huh CH, Park KC, Du MH, et al. Changes in Lesional and Non-lesional Skin Microbiome During Treatment of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(3):284-90.
 238. Tzung TY, Lin CB, Chen YH, Yang CY. Pimecrolimus and narrowband UVB as monotherapy or combination therapy in children and adolescents with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(1):34-8.
 239. Youssef R, Hafez V, Elkholy Y, Mourad A. Glycerol 85% efficacy on atopic skin and its microbiome: a randomized controlled trial with clinical and bacteriological evaluation. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(7):730-6.
 240. Musters AH, Mashayekhi S, Harvey J, Axon E, Lax SJ, Flohr C, et al. Phototherapy for atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;10(10):CD013870.
 241. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, Holland-Letz T, Boms S, Skrygan M, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):652-8.
 242. Legat FJ, Hofer A, Brabek E, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Narrowband UV-B vs medium-dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2003;139(2):223-4.
 243. Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, Laaper-Ertmann M, Bousema MT, Sigurdsson V, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(1):77-84.
 244. Perez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusi JA, Martin-Gorgojo A, Campos-Dominguez M, Feltes RA, et al. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(5):387-401.
 245. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maitre M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl 3:22-31.
 246. Osmancevic A, Gillstedt M, Wennberg AM, Larko O. The risk of skin cancer in psoriasis patients treated with UVB therapy. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(4):425-30.
 247. Okamoto T, Iwata S, Ohnuma K, Dang NH, Morimoto C. Histamine H1-receptor antagonists with immunomodulating activities: potential use for modulating T helper type 1 (Th1)/Th2 cytokine imbalance and inflammatory responses in allergic diseases. *Clin Exp Immunol.* 2009;157(1):27-34.
 248. Matteredne U, Bohmer MM, Weisshaar E, Jupiter A, Carter B, Apfelbacher CJ. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD012167.
 249. Zhou P, Jia Q, Wang Z, Zhao R, Zhou W. Cetirizine for the treatment of allergic diseases in children: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2022;10:940213.
 250. Hur MS, Choe YB, Ahn KJ, Lee YW. Synergistic Effect of H1-Antihistamines on Topical Corticosteroids for Pruritus in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Dermatol.* 2019;31(4):420-5.
 251. Simons FE, Early Prevention of Asthma in Atopic Children Study G. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: An 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):535-42.
 252. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):3-12.
 253. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1974;90(5):525-30.
 254. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC, Williams HC. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol.* 2010;163(1):12-26.
 255. George SM, Karanovic S, Harrison DA, Rani A, Birnie AJ, Bath-Hextall FJ, et al. Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10):CD003871.
 256. Ewing CI, Ashcroft C, Gibbs AC, Jones GA, Connor PJ, David TJ. Flucloxacillin in the treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1998;138(6):1022-9.

257. Boguniewicz M, Sampson H, Leung SB, Harbeck R, Leung DY. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superantigen production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):651-2.
258. Kim TY, Jang IG, Park YM, Kim HO, Kim CW. Head and neck dermatitis: the role of *Malassezia furfur*, topical steroid use and environmental factors in its causation. *Clin Exp Dermatol*. 1999;24(3):226-31.
259. Kieffer M, Bergbrant IM, Faergemann J, Jemec GB, Ottevanger V, Stahl Skov P, et al. Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(5):739-42.
260. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The Role of *Malassezia* spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med*. 2015;4(6):1217-28.
261. Sparber F, De Gregorio C, Steckholzer S, Ferreira FM, Dolowschiak T, Ruchti F, et al. The Skin Commensal Yeast *Malassezia* Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2019;25(3):389-403 e6.
262. Svejgaard E, Larsen PO, Deleuran M, Ternowitz T, Roed-Petersen J, Nilsson J. Treatment of head and neck dermatitis comparing itraconazole 200 mg and 400 mg daily for 1 week with placebo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(4):445-9.
263. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy*. 2001;56(6):512-7.
264. Wollenberg A, Wetzel S, Burgdorf WH, Haas J. Viral infections in atopic dermatitis: pathogenic aspects and clinical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(4):667-74.
265. Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2020;75(5):1107-20.
266. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1288-96 e3.
267. Rizk P, Rodenas M, De Benedetto A. Allergen Immunotherapy and Atopic Dermatitis: the Good, the Bad, and the Unknown. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(12):57.
268. Di Rienzo V, Cadario G, Grieco T, Galluccio AG, Caffarelli C, Liotta G, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, open, parallel-group study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(6):671-3.e1.
269. Galli E, Chini L, Nardi S, Benincori N, Panei P, Fraioli G, et al. Use of a specific oral hyposensitization therapy to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1994;22(1):18-22.
270. Glover MT, Atherton DJ. A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 1992;22(4):440-6.
271. Kaufman HS, Roth HL. Hyposensitization with alum precipitated extracts in atopic dermatitis: a placebo-controlled study. *Ann Allergy*. 1974;32(6):321-30.
272. Leroy BP, Boden G, Lachapelle JM, Jacquemin MG, Saint-Remy JM. A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28(2):232-9.
273. Luna-Pech JA, Newton-Sanchez OA, Torres-Mendoza BM, Garcia-Cobas CY. Efficacy of sublingual immunotherapy in the severity of atopic dermatitis in children with allergic sensitization to *dermatophagoides pteronyssinus*. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(5):A8.
274. Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Folster-Holst R, Homey B, Werfel T, et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):925-31.e4.
275. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(1):164-70.
276. Qin YE, Mao JR, Sang YC, Li WX. Clinical efficacy and compliance of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2014;53(5):650-5.
277. Sanchez Caraballo JM, Cardona Villa R. Clinical and immunological changes of immunotherapy in patients with atopic dermatitis: randomized controlled trial. *ISRN Allergy*. 2021(1):183983.
278. Silny W, Czarnecka-Operacz M. [Specific immunotherapy in the treatment of patients with atopic dermatitis--results of double blind placebo controlled study]. *Pol Merkur Lekarski*. 2006;21(126):558-65.
279. Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN. Controlled trial of hyposensitisation to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet*. 1978;2(8096):912-5.
280. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):110-7.
281. Gendelman SR, Lang DM. Specific immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(6):555-61.
282. Gendelman SR, Lang DM. Sublingual immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis: a systematic review using the GRADE system. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(2):498.
283. Tam H, Calderon MA, Manikam L, Nankervis H, Garcia Nunez I, Williams HC, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:Cd008774.
284. Yepes-Nunez JJ, Guyatt GH, Gomez-Escobar LG, Perez-Herrera LC, Chu AWL, Ceccaci R, et al. Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: Systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(1):147-58.
285. Liu L, Chen J, Xu J, Yang Q, Gu C, Ni C, et al. Sublingual immunotherapy of atopic dermatitis in mite-sensitized patients: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019;47(1):3540-7.
286. Yu N, Luo H, Liang D, Lu N. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized patients with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38(2):69-74.
287. Kim M, Lee E, Yoon J, Jung S, Song KB, Choi EJ, et al. Sublingual immunotherapy may be effective in reducing house dust mite allergies in children with atopic dermatitis. *Acta Paediatr*. 2022;111(11):2142-8.
288. Langer SS, Cardili RN, Melo JML, Ferriani MPL, Moreno AS, Dias MM, et al. Efficacy of House Dust

- Mite Sublingual Immunotherapy in Patients with Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(2):539-49 e7.
289. Fanfaret IS, Boda D, Ion LM, Hosseyni D, Leru P, Ali S, et al. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: Pros and cons (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(6):1376.
290. Nermes M, Kantele JM, Atosuo TJ, Salminen S, Isolauri E. Interaction of orally administered *Lactobacillus rhamnosus* GG with skin and gut microbiota and humoral immunity in infants with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(3):370-7.
291. van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, Sprikkelman AB. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(2 Pt 2):e355-67.
292. Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, Murrell DF, Tang ML, Roberts A, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD006135.
293. Umborowati MA, Damayanti D, Anggraeni S, Endaryanto A, Surono IS, Effendy I, et al. The role of probiotics in the treatment of adult atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Health Popul Nutr.* 2022;41(1):37.
294. Sodre CS, Vieira MS, Estefan JL, Moraes C, Cavalcante FS, Dos Santos KRN, et al. The effect of probiotics on the clinical status of adult patients with atopic dermatitis: a systematic review. *Eur J Med Res.* 2022;27(1):94.
295. Li Y, Zhang B, Guo J, Cao Z, Shen M. The efficacy of probiotics supplementation for the treatment of atopic dermatitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(6):2800-9.
296. Tan-Lim CSC, Esteban-Ipac NAR, Mantaring JBV, 3rd, Chan Shih Yen E, Recto MST, Sison OT, et al. Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(1):124-36.
297. Jiang W, Ni B, Liu Z, Liu X, Xie W, Wu IXY, et al. The Role of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Children: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Paediatr Drugs.* 2020;22(5):535-49.
298. Shibata R, Kimura M, Takahashi H, Mikami K, Aiba Y, Takeda H, et al. Clinical effects of kestose, a prebiotic oligosaccharide, on the treatment of atopic dermatitis in infants. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(9):1397-403.
299. Bozensky J, Hill M, Zelenka R, Skyba T. Probiotics Do Not Influence the Severity of Atopic Dermatitis in Infants: A Randomised Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142897.
300. Chang YS, Trivedi MK, Jha A, Lin YF, Dimaano L, Garcia-Romero MT. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Pediatr.* 2016;170(3):236-42.
301. Aldaghi M, Tehrani H, Karrabi M, Abadi FS, Sahebkar M. The effect of multistrain synbiotic and vitamin D3 supplements on the severity of atopic dermatitis among infants under 1 year of age: a double-blind, randomized clinical trial study. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(2):812-7.
302. Sun S, Chang G, Zhang L. The prevention effect of probiotics against eczema in children: an update systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(4):1844-54.
303. Pan H, Su J. Association of Probiotics with Atopic Dermatitis among Infant: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:5080190.
304. Voigt J, Lele M. *Lactobacillus rhamnosus* Used in the Perinatal Period for the Prevention of Atopic Dermatitis in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(6):801-11.
305. Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(3):CD006474.
306. Fenner J, Silverberg NB. Oral supplements in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):653-8.
307. Bamford JT, Ray S, Musekiwa A, van Gool C, Humphreys R, Ernst E. Oral evening primrose oil and borage oil for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(4):CD004416.
308. Labib A, Golpanian RS, Aickara D, Smith P, Yosipovitch G. The effect of fatty acids, vitamins, and minerals on pediatric atopic dermatitis: A systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2023;40(1):44-9.
309. Nankervis H, Thomas KS, Delamere FM, Barbarot S, Rogers NK, Williams HC. Scoping systematic review of treatments for eczema. Programme Grants for Applied Research. Southampton (UK)2016.
310. van Gool CJ, Zeegers MP, Thijs C. Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis-a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Br J Dermatol.* 2004;150(4):728-40.
311. Morse NL, Clough PM. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials of Efamol evening primrose oil in atopic eczema. Where do we go from here in light of more recent discoveries? *Curr Pharm Biotechnol.* 2006;7(6):503-24.
312. Mutgi K, Koo J. Update on the role of systemic vitamin D in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(3):303-7.
313. Kim MJ, Kim SN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2016;8(12).
314. Kim G, Bae JH. Vitamin D and atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2016;32(9):913-20.
315. Fu H, Li Y, Huang H, Wang D. Serum Vitamin D Level and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Children with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Comput Math Methods Med.* 2022;2022:9407888.
316. Li Q, Zhou Q, Zhang G, Tian X, Li Y, Wang Z, et al. Vitamin D Supplementation and Allergic Diseases during Childhood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(19).
317. Park JS, Kim M, Sol IS, Lee KS, Park S, Yang HJ, et al. Effect of Vitamin D on the Treatment of Atopic Dermatitis With Consideration of Heterogeneities: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2023;15(2):262-70.
318. Notaro ER, Sidbury R. Systemic Agents for Severe Atopic Dermatitis in Children. *Paediatr Drugs.* 2015;17(6):449-57.
319. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, Cordoro KM, Berger TG, Bergman JN, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):327-49.
320. Berth-Jones J, Finlay AY, Zaki I, Tan B, Goodyear H, Lewis-Jones S, et al. Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(6):1016-21.
321. Mancuso JB, Lee SS, Paller AS, Ohya Y, Eichenfield LF. Management of Severe Atopic Dermatitis in Pediatric Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1462-71.
322. Yao TC, Wang IJ, Sun HL, Ou LS, Yu HH, Wang L, et al. Taiwan guidelines for the diagnosis and

management of pediatric atopic dermatitis: Consensus statement of the Taiwan Academy of Pediatric Allergy, Asthma and Immunology. *J Microbiol Immunol Infect.* 2022;55(4):561-72.

323. LePoidevin LM, Lee DE, Shi VY. A comparison of international management guidelines for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(1):36-65.

324. Caufield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1):29-35.

325. Noguera-Morel L, Knopfel N, Torrelo A, Hernandez-Martin A. A Retrospective Study of Systemic Treatment of Severe Atopic Dermatitis With Azathioprine: Effectiveness and Tolerance in 11 Pediatric Patients. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2019;110(3):227-31.

326. Heller M, Shin HT, Orlow SJ, Schaffer JV. Mycophenolate mofetil for severe childhood atopic dermatitis: experience in 14 patients. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):127-32.

327. Johnson H, Yu J. Current and Emerging Therapies in Pediatric Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(12):2691-703.

328. Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(4):927-40.

329. Paller AS, Siegfried EC, Thaci D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1282-93.

330. Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, Cork MJ, Wollenberg A, Arkwright PD, et al. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10356):908-19.

331. Stein Gold L, Thaci D, Thyssen JP, Gooderham M, Laquer V, Moore A, et al. Safety of Lebrikizumab in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: An Integrated Analysis of Eight Clinical Trials. *Am J Clin Dermatol.* 2023:1-13.

332. Flohr C, Cork MJ, Ardern-Jones MR, Eichenfield LF, Barbarot S, Feeney C, et al. Efficacy and safety of abrocitinib monotherapy in adolescents and adults: a post hoc analysis of the phase 3 JAK1 atopic dermatitis efficacy and safety (JADE) REGIMEN clinical trial. *J Dermatolog Treat.* 2023;34(1):2200866.

333. Williamson S, Merritt J, De Benedetto A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *Br J Dermatol.* 2020;182(1):47-54.

334. Chan LN, Magyari A, Ye M, Al-Alusi NA, Langan SM, Margolis D, et al. The epidemiology of atopic dermatitis in older adults: A population-based study in the United Kingdom. *PLoS One.* 2021;16(10):e0258219.

335. Tanei R, Katsuoka K. Clinical analyses of atopic dermatitis in the aged. *J Dermatol.* 2008;35(9):562-9.

336. Tanei R, Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16(1):75-86.

337. Saeki H, Ohya Y, Furuta J, Arakawa H, Ichiyama S, Katsunuma T, et al. Executive summary: Japanese guidelines for atopic dermatitis (ADGL) 2021. *Allergol Int.* 2022;71(4):448-58.

338. Silverberg JI, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, Ong PY, et al. Distribution of atopic dermatitis lesions in United States adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(7):1341-8.

339. Lam M, Zhu JW, Maqbool T, Adam G, Tadrous M, Rochon P, et al. Inclusion of Older Adults in

Randomized Clinical Trials for Systemic Medications for Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *JAMA Dermatol.* 2020;156(11):1240-5.

340. Wang S, Zhu R, Gu C, Zou Y, Yin H, Xu J, et al. Distinct clinical features and serum cytokine pattern of elderly atopic dermatitis in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):2346-52.

341. Endo JO, Wong JW, Norman RA, Chang ALS. Geriatric dermatology: Part I. Geriatric pharmacology for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):521.e1-e10.

342. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2015;175(3):401-7.

343. Falck P, Asberg A, Byberg KT, Bremer S, Bergan S, Reubsaet JL, et al. Reduced elimination of cyclosporine A in elderly (>65 years) kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2008;86(10):1379-83.

344. Tanei R. Atopic Dermatitis in Older Adults: A Review of Treatment Options. *Drugs Aging.* 2020;37(3):149-60.

345. Drucker AM, Lam M, Flohr C, Thyssen JP, Kabashima K, Bissonnette R, et al. Systemic Therapy for Atopic Dermatitis in Older Adults and Adults With Comorbidities: A Scoping Review and International Eczema Council Survey. *Dermatitis.* 2022;33(3):200-6.

346. Bocheva GS, Slominski RM, Slominski AT. Immunological Aspects of Skin Aging in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11).

347. Russo F, Milanese N, Cartocci A, Bruzziches F, Tronconi G, Lazzeri L, et al. Dupilumab in Elderly Patients With Severe Atopic Dermatitis. *Dermatitis.* 2021;32(1s):S24-s7.

348. Patruno C, Fabbrocini G, Longo G, Argenziano G, Ferrucci SM, Stingeni L, et al. Effectiveness and Safety of Long-Term Dupilumab Treatment in Elderly Patients with Atopic Dermatitis: A Multicenter Real-Life Observational Study. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(4):581-6.

349. Silverberg JI, Lynde CW, Abuabara K, Patruno C, de Benedetto A, Zhang H, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab Maintained in Adults \geq 60 Years of Age with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Analysis of Pooled Data from Four Randomized Clinical Trials. *Am J Clin Dermatol.* 2023;24(3):469-83.

350. Chi CC, Wang SH, Kirtschig G. Safety of Topical Corticosteroids in Pregnancy. *JAMA Dermatol.* 2016;152(8):934-5.

351. Andersson NW, Skov L, Andersen JT. Evaluation of Topical Corticosteroid Use in Pregnancy and Risk of Newborns Being Small for Gestational Age and Having Low Birth Weight. *JAMA Dermatol.* 2021;157(7):788-95.

352. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(9):1644-59.

353. Pfaller B, Bendien S, Ditisheim A, Eiwegger T. Management of allergic diseases in pregnancy. *Allergy.* 2022;77(3):798-811.

354. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(3):459-77.

355. Edmonds EV, Morris SD, Short K, Bewley SJ, Eady RA. Pustular psoriasis of pregnancy treated with

ciclosporin and high-dose prednisolone. Clin Exp Dermatol. 2005;30(6):709-10.

356. Mohamed-Ahmed O, Nelson-Piercy C, Bramham K, Gao H, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, et al. Pregnancy outcomes in liver and cardiothoracic transplant recipients: a UK national cohort study. PLoS One. 2014;9(2):e89151.

357. Perales-Puchalt A, Vila Vives JM, López Montes J, Diago Almela VJ, Perales A. Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(8):1363-6.

358. Akhtar NH, Khosravi-Hafshejani T, Akhtar D, Dhadwal G, Kanani A. The use of dupilumab in severe atopic dermatitis during pregnancy: a case report. Allergy Asthma Clin Immunol. 2022;18(1):9.

359. Kage P, Simon JC, Treudler R. A case of atopic eczema treated safely with dupilumab during pregnancy and lactation. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(6):e256-e7.

360. Lobo Y, Lee RC, Spelman L. Atopic Dermatitis Treated Safely with Dupilumab during Pregnancy: A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Dermatol. 2021;13(2):248-56.

361. Mian M, Dunlap R, Simpson E. Dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in a pregnant patient: A case report. JAAD Case Rep. 2020;6(10):1051-2.

362. Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. J Am Acad Dermatol. 2014;70(3):417.e1-10; quiz 27.

363. Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for established atopic eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2008;2008(1):Cd005203.

364. Donovan S, Dewey K, Novotny R, Stang J, Taveras E, Kleinman R, et al. USDA Nutrition Evidence Systematic Reviews. Maternal Diet during Pregnancy and Lactation and Risk of Child Food Allergies and Atopic Allergic Diseases: A Systematic Review. Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review; 2022. PMID: 35289989.

365. Thyssen JP, Berents T, Bradley M, Deleuran M, Grimstad Ø, Korhonen L, et al. Clinical Management of Atopic Dermatitis in Adults: Mapping of Expert Opinion in 4 Nordic Countries using a Modified Delphi Process. Acta Derm Venereol. 2020;100(1):adv00015.

366. De Bruin-Weller M, Biedermann T, Bissonnette R, Deleuran M, Foley P, Girolomoni G, et al. Treat-to-Target in Atopic Dermatitis: An International Consensus on a Set of Core Decision Points for Systemic Therapies. Acta Derm Venereol. 2021;101(2):adv00402.

367. Torres T, Gonçalves M, Paiva Lopes MJ, Claro C, Ramos L, Selores M, et al. Portuguese recommendations for the treatment of atopic dermatitis with biologic therapy and JAK inhibitors in adult patients. Drugs Context. 2021;10:2021-9-5.

부록

아토피피부염 전문가 합의 권고 사항

PICO	권고 등급	근거 수준	동의 점수 (1~10)	동의 점수 7점 이상 응답자 비율 (%)
기본치료				
아토피피부염 증상 호전 및 급성 악화 예방을 위한 보습제의 사용을 권고한다.	A	1a	9.56	98
집먼지진드기 항원에 감작 및 항원 노출 후 피부염 악화의 기왕력이 있는 아토피피부염 환자에서 증상 조절을 위해 집먼지진드기 회피를 고려할 것을 제안한다.	B	2b	8.46	94
아토피피부염의 효과적인 조절을 위하여 다학제적 접근을 포함한 체계적인 환자 교육 프로그램을 권고한다.	A	1b	9.28	94
효과적인 환자 관리를 위해 구조화된 아토피피부염 교육자료를 이용한 환자 교육을 고려할 것을 제안한다.	B	2b	8.6	92
국소 요법				
아토피피부염 환자에서 증상 조절을 위하여 국소 코르티코스테로이드제의 사용을 권고한다.	A	1a	9.4	100
아토피피부염 환자에서 중증도, 치료 부위 및 나이에 따라 적절한 강도의 국소 코르티코스테로이드제를 선택하여 사용할 것을 권고한다.	A	1a	9.78	100
아토피피부염의 급성 악화 병변에 희석된 국소 코르티코스테로이드제를 사용하는 수성 밀폐 요법을 빠른 증상 호전을 위해 고려할 것을 제안한다.	B	1b	8.32	92
아토피피부염 환자에서 증상 조절을 위하여 국소 칼시뉴린 억제제의 사용을 권장한다.	A	1a	9.42	96

국소 칼시뉴린 억제제 도포 이후 작열감 등의 국소 반응이 심할 때 먼저 국소 코르티코스테로이드제를 사용한 후 국소 칼시뉴린 억제제의 변경도포를 고려할 것을 제안한다.	A	1b	9.44	98
아토피피부염 환자의 민감한 부위(얼굴, 접히는 부위, 서혜부 등)의 병변에 국소 칼시뉴린 억제제의 사용을 권고한다.	B	5	7.92	72
아토피피부염의 호전된 병변 부위에 재발 예방을 위하여 중등도의 국소 코르티코스테로이드제 또는 국소 칼시뉴린 억제제를 주 2~3회로 규칙적으로 도포하는 유지치료를 권고한다.	A	1a	8.98	94

전신 치료

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 사이클로스포린의 사용을 권고한다.	A	1a	9.36	98
아토피피부염 환자에서 사이클로스포린 복용 시 부작용 발생 확인을 위해 정기적인 혈압 측정과 모니터링 검사를 권고한다.	A	1a	9.58	98
국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 메토틀렉세이트의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다.	B	1b	8.04	84
국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 아자티오프린의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다.	B	1b	6.54	58
국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 마이코페놀레이트 모페틸의 제한적 사용을 제안한다.	C	4	6.2	62

장기간 경구 코르티코스테로이드의 사용은 부작용 발생의 우려가 있어 권고하지 않는다.	D	5	9.46	96
손습진을 동반한 아토피피부염 환자에서 손습진 증상 개선을 위해 알리트리티노인의 제한적 사용을 제안한다.	C	4	7.22	70

생물학적 제제 (Biologics)

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 성인 및 소아청소년 아토피피부염 환자에서 두필루맙의 사용을 권고한다.	A	1a	9.54	98
국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 트랄로키누맙의 사용을 권고한다.	A	1b	8.52	88
국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 레브리키주맙/네몰리주맙의 사용을 고려할 것을 제안한다.	B	1b	7.92	86
국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 오말리주맙의 제한적 사용을 제안한다.	C	3b	5.32	34
생물학적 제제로 적절히 조절되지 않는 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 전신 면역 억제제 또는 경구 JAK 억제제 추가 투여의 제한적 사용을 제안한다.	C	4	7.8	74
중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 생물학적 제제 사용이 불충분한 반응*을 보이거나 부작용 등으로 사용할 수 없는 경우 다른 생물학적 제제 혹은 경구 JAK 억제제로의 변경을 고려할 것을 제안한다.	B	JAK 억제제 1b / 생물학적 제제 4	9.32	96

아토피피부염 환자에서 생물학적 제제의 사용은 증상에 따라 선택적으로 투여 간격 조절을 고려할 것을 제안한다.	B	두필루맙4 /트랄로키 누맙 1b/ 레브리키 주맙 1b	7	90
--	---	---	---	----

JAK 억제제 (JAK inhibitors)

국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 성인 아토피피부염 환자에서 경구 JAK 1/2 억제제인 바리시티닙의 사용을 권고한다.	A	1a	8.8	94
국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 성인 및 청소년 아토피피부염 환자에서 경구 JAK1 억제제인 우파다시티닙의 사용을 권고한다.	A	성인 1a / 청소년 1b	9.24	96
국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 성인 및 청소년 아토피피부염 환자에서 경구 JAK1 억제제인 아브로시티닙의 사용을 권고한다.	A	성인 1a / 청소년 1b	8.84	94
중등도 이상의 아토피피부염 환자에서 경구 JAK 억제제의 투여는 주기적인 모니터링 하에 이익성-위험성 비(benefit-risk ratio)를 고려하였을 때 지속사용이 가능함을 권고한다	A	1b	9.22	96
중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 경구 JAK 억제제 사용이 불충분한 반응*을 보이거나 부작용 등으로 사용할 수 없는 경우 다른 생물학적 제제 혹은 경구 JAK 억제제로의 변경을 고려할 것을 제안한다.	B	4	8.88	92
아토피피부염 환자에서 경구 JAK 억제제의 사용은 증상에 따라 선택적으로 투여 용량 조절을 고려할 것을 제안한다.	B	5	8.5	90

기타 치료법

중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 광선 치료의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다.	B	2b	8.18	92
아토피피부염 환자에게 경구 H1 항히스타민제의 추가 사용을 선택적으로 고려할 것을 제안한다.	B	2b	8.6	94
세균에 감염된 병변이 동반된 아토피피부염 환자에서 단기간의 국소 혹은 경구 항생제 사용을 권고한다.	A	1a	9.34	98
기존 치료로 조절이 안되는 두경부의 아토피피부염 환자에서 증상 완화를 위해 경구 항진균제의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다.	B	2b	7.2	72
흡입 항원에 감작된 중등증 이상의 아토피피부염 환자에서 증상 완화를 위해 알레르겐 특이 면역 요법의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다.	B	1b	7.14	66
아토피피부염 환자에서 증상 완화를 위해 프로바이오틱스/프리바이오틱스의 제한적 사용을 제안한다.	C	2b	6.68	52
아토피피부염 환자에서 증상 완화를 위해 달맞이꽃 종자유의 제한적 사용을 제안한다.	C	2b	7.52	80
아토피피부염 환자에서 증상 완화를 위해 비타민 D의 제한적 사용을 제안한다.	C	2b	6.76	56

소아와 청소년을 위한 특별 고려 사항				
국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 소아청소년 아토피피부염 환자의 급성 악화에 단기간의 전신 코르티코스테로이드제의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다.	B	2b	8.06	90
국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 소아청소년 아토피피부염 환자에서 전신 면역 억제제의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다.	B	2b	8.72	98
국소 치료제로 적절히 조절되지 않거나 권장되지 않는 중등증 이상의 소아청소년 아토피피부염 환자에서 생물학적 제제의 사용을 권고한다.	A	1b	9.18	96

고령자를 위한 특별 고려 사항				
피부병변을 동반한 만성적인 가려움증이 지속되는 고령의 환자에서 다른 가려움증의 원인을 피부과 전문의가 배제한 경우 아토피피부염에 준한 치료를 고려할 것을 제안한다.	B	5	7.78	80
기존 국소 치료에 불응하는 고령의 아토피피부염 환자에서 효과 대비 위험도와 동반질환을 고려하여 생물학적 제제와 저용량 JAK 억제제의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다.	B	5	7.9	82
고령의 아토피피부염 환자에서 장기간 국소 스테로이드제를 사용해야 하는 경우 국소 칼시뉴린 억제제의 선택적 사용을 고려할 것을 제안한다.	B	5	8.62	92

임산부 및 수유부의 특별 고려 사항				
아토피피부염 환자에서 임신 또는 수유 중 국소 스테로이드제의 사용을 고려할 것을 제안한다.	B	2b	8.2	90

아토피피부염 환자에서 임신 중 경구 사이클로스포린은 환자의 유익성-위험성 비(benefit-risk ratio)를 고려하여 제한적 사용을 제안한다.	C	4	6.56	76
--	---	---	------	----

Abbreviation: JAK, janus kinase; PICO, Patient Characteristics, Type of Intervention, Control, and Outcome.

*불충분한 반응: 3개월 동안의 적절한 아토피피부염 치료 후에도 EASI 50에 도달하지 못하거나 주간 또는 야간 소양증 NRS 4점 이상 또는 피부과 삶의 질 지수(DLQI) 6점 이상 중 하나 이상의 기준을 충족하는 경우.

강도에 따른 국소 코르티코스테로이드 분류

Class	Drug	Dosage form	Strength (%)
I . Very high potency	Augmented betamethasone dipropionate	Ointment	0.05
	Clobetasol propionate	Cream, foam, ointment	0.05
	Diflorasone diacetate	Cream	0.05
	Diflucortolone valerate	Ointment, lotion	0.3
	Halobetasol propionate	Cream, ointment	0.05
II . High potency	Amcinonide	Cream, lotion, ointment	0.1
	Augmented betamethasone dipropionate	Cream	0.05
	Betamethasone dipropionate	Cream, foam, ointment, solution	0.05
	Desoximetasone	Cream, ointment	0.25
	Desoximetasone	Gel	0.05
	Diflorasone diacetate	Cream	0.05
	Fluocinonide	Cream, gel, ointment, solution	0.05
	Halcinonide	Cream, ointment	0.1
	Mometasone furoate	Ointment	0.1
Triamcinolone acetonide	Cream, ointment	0.5	
III-IV. Medium potency	Betamethasone valerate	Cream, foam, lotion, ointment	0.1
	Clocortolone pivalate	Cream	0.1
	Desoximetasone	Cream	0.05
	Fluocinolone acetonide	Cream, ointment	0.025
	Flurandrenolide	Cream, ointment	0.05
	Fluticasone propionate	Cream	0.05
	Fluticasone propionate	Ointment	0.005
	Methylprednisolone aceponate	Ointment, cream, lotion	0.1
	Mometasone furoate	Cream	0.1
Triamcinolone acetonide	Cream, ointment	0.1	

V. Lower- medium potency	Hydrocortisone butyrate	Cream, ointment, solution	0.1
	Hydrocortisone probutate	Cream	0.1
	Hydrocortisone valerate	Cream, ointment	0.2
	Prednicarbate	Cream	0.1
VI. Low potency	Alclometasone dipropionate	Cream, ointment	0.05
	Desonide	Cream, gel, foam, ointment	0.05
	Fluocinolone acetonide	Cream, solution	0.01
VII. Lowest potency	Dexamethasone	Cream	0.1
	Hydrocortisone	Cream, lotion, ointment, solution	0.25, 0.5, 1
	Hydrocortisone acetate	Cream, ointment	0.5-1

