

Prof. dr hab. med. Roman Nowicki

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM w Gdańsku

Rola infekcji w zespole atopowego zapalenia skóry (wyprysku atopowym)*

Pacjenci z ZAZS mają znacznie większą skłonność do rozwoju infekcji bakteryjnych (*S. aureus*), grzybiczych (*Malassezia sp.*, *C. albicans*) i wirusowych (HSV). Rozwojowi tych infekcji sprzyja uszkodzenie naskórka (przeczosy i nadżerki), a także zaburzenia fagocytozy i chemotaksji. Mikroorganizmy, ich białka i toksyny (superantygeny) mogą z kolei, podtrzymywać i stymulować procesy zapalne w przebiegu ZAZS [1,2]. Pojawia się tzw. „mechanizm błędnego koła”, który można przerwać stosując odpowiednie leki przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze lub przeciwwirusowe.

Zakażenia bakteryjne w ZAZS

Występujące często w przebiegu ZAZS infekcje bakteryjne można podzielić na **infekcje pierwotne** (liszajec – *impetigo*) i wtórne (zliszajcowacenie – *impetiginisatio*). W miejscach wypryskowych pojawiają się charakterystyczne miodowo-żółte strupy. Objawy nasilonego sączenia i nawarstwione strupy w obrębie wyprysku są związane na ogół z wtórnym zakażeniem wywołanym przez gronkowiec złocisty [3]. Krosty występują rzadziej, zwykle w obrębie dłoni i stóp [4].

Staphylococcus aureus

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym nawrotowych i przewlekłych infekcji u pacjentów z ZAZS jest gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) [5]. Nosicielstwo tego drobnoustroju jest często pierwszym etapem w rozwoju infekcji, czasem jednak nie dochodzi do wystąpienia objawów chorobowych. Badania kliniczne potwierdzają rolę *Staphylococcus aureus* w zaostrzaniu objawów ZAZS. Kolonizacja skóry tym drobnoustrojem u pacjentów z ZAZS waha się od 76 do 100% w obrębie zmian chorobowych i od 51 do 100% w obrębie skóry niezmienionej. Gęstość kolonizacji *S. aureus* u pacjentów z ZAZS bez klinicznych objawów infekcji przekracza 107cfu/cm² [2]. Wykazano, iż gęstość kolonizacji koreluje ze stanem zapalnym skóry [6,7]. W zmianach chorobowych gęstość kolonizacji zwiększa się aż 1000 razy. Proliferacja *S. aureus* wiąże się bezpośrednio z gwałtowną progresją zmian skórnych [4]. Ostre sączące zmiany nadżerkowe mogą zawierać ponad 10

milionów tych bakterii w każdym centymetrze kwadratowym. Nosicielstwo gronkowca złocistego u ludzi zdrowych waha się od 2 do 32% [2,8-14].

Przyczyny zwiększonej podatności na zakażenia gronkowcowe

Istnieje kilka przyczyn zwiększonej podatności skóry atopowej na kolonizację gronkowcami (tab.1). U pacjentów z ZAZS procesy te łączą się ze sobą synergistycznie. Upośledzenie funkcji bariery ochronnej skóry i zasadowy odczyn powierzchni naskórka wiąże się z utratą wrodzonej aktywności przeciwbakteryjnej, związanej ze zmianami w zawartości peptydów przeciwbakteryjnych, lub obniżeniem odpowiedzi immunologicznej koniecznej do eradykacji przeciwbakteryjnej. Zredukowana zawartość lipidów naskórkowych, które posiadają działanie przeciwbakteryjne, może prowadzić do zwiększenia przezskórnej utraty wody, co przyczynia się do wysuszenia i pęknięcia osłabionego naskórka, a w rezultacie usposabia do kolonizacji gronkowcowej [5,15].

Tabela I
Czynniki sprzyjające kolonizacji/infekcjom gronkowcowym w ZAZS

Upośledzenie bariery ochronnej skóry

Obniżenie zawartości lipidów naskórkowych

Alkaliczacja powierzchni naskórka

Zwiększone odkładanie fibronektyny i fibrynogenu w skórze

Zmniejszenie produkcji peptydów przeciwbakteryjnych przez keratynocyty

Drapanie jest ważnym czynnikiem zwiększającym przyleganie bakterii do uszkodzonego naskórka i ekspozycję na cząsteczki

* dotychczas używana nazwa: atopowe zapalenie skóry

macierzy pozakomórkowej (fibronektynę, fibrynogen, elastynę, lamininę). Ściana komórkowa *S. aureus* posiada specjalne receptory dla fibronektyny i fibrynowu tzw. adhezyny gronkowcowe, umożliwiające bakteriom przyleganie do keratynocytów [16-18]. Przyleganie bakterii zwiększa się również w stanach zapalnych skóry mediowanych przez limfocyty Th2 i odpowiednie dla nich środowisko cytokin, a zwłaszcza IL-4, która indukuje produkcję fibronektyny przez skórne fibroblasty [18-20].

Potwierdzeniem ważnej roli udziału zapalenia mediowanego przez limfocyty Th2 w kolonizacji *S. aureus*, jest zmniejszenie liczby tych bakterii po zastosowaniu skutecznych leków przeciwwapalnych takich jak takrolimus [21].

Podczas osiedlania się na skórze atopowej *S. aureus* namnaża się znacznie łatwiej niż na skórze zdrowej, ponieważ w przebiegu ZAZS istnieje niedobór produkowanych przez keratynocyty peptydów przeciwbakteryjnych, takich jak LL-37 i β -defensyny (HBD – human- β -defensin). Cząsteczki te odgrywają ważną rolę obronną przeciwko wirusom, bakteriom i grzybom. Ich obniżony poziom w skórze atopowej może być wynikiem zwiększonego poziomu cytokin wytwarzanych przez limfocyty Th2, hamujących wydzielanie tych peptydów [20].

Nawrotowe infekcje skóry w przebiegu ZAZS mogą występować często z powodu braku wytwarzania cytokin przez limfocyty Th1 i zaburzenia funkcji cytolitycznych limfocytów T [22]. Ponadto monocyty pacjentów z ZAZS nie produkują wystarczającej ilości IL-18 i IFN- γ [23].

Rola *S. aureus* w patogenezie ZAZS

S. aureus powoduje zaostrzanie się przewlekłych zmian zapalnych poprzez wydzielanie superantygenów i alfa-toksyny, które stymulują limfocyty T, makrofagi i eozynofile [5,24]. Toksyny wydzielane przez *S. aureus*: enterotoksyna A (SEA – *staphylococcal enterotoxin A*) i enterotoksyna B (SEB *staphylococcal enterotoxin B* -) oraz toksyna 1 zespołu wstrząsu toksycznego (*toxic shock syndrome toxin 1* - TSST-1), pełnią rolę superantygenów (SAGs) [5,6,25]. W przeciwieństwie do typowych antygenów, superantygeny nie wymagają klasycznej prezentacji z udziałem komórek prezentujących antygen (APC). Mogą one wywierać bezpośrednie działanie na receptory limfocytów T (TCR), indukując produkcję limfokin (IL-2, TNF) i cytokin prozapalnych [13,26-28]. Mechanizm stymulacji superantygenowej przyczynia się do wzmocnienia charakterystycznej dla ZAZS zapalnej, skórnej odpowiedzi immunologicznej [6,29,30]. Aplikacja superantygenów na skórę indukuje jej stan zapalny [31].

Superantygeny mogą także uodpornić limfocyty T na działanie glikokortykoidów, co prowadzi do oporności ZAZS na konwencjonalną terapię miejscowymi glikokortykoidami [14,32]. Wrażliwość na inhibitory kalcyneuryny pozostaje zachowana [33].

Antygeny gronkowcowe działają w ZAZS nie tylko jako superantygeny, ale mogą funkcjonować także jako alergeny ponieważ poziom specyficznych przeciwciał IgE koreluje ze stanem zapalnym skóry zarówno u dzieci jak i u dorosłych [6,26,34,35].

Kolejne cząsteczki produkowane przez *S. aureus* to alfa-toksyna i białka kationowe NP-taza i p70. Alfa-toksyna może szybko indukować uwalnianie TNF- α , kwasu arachidonowego i czynnika aktywującego płytki (PAF) z keratynocytów poprzez formowa-

nie przezbłonowych kanałów, zachowujących się podobnie do jonoforów wapniowych [36]. Dwa gronkowcowe białka kationowe NP-taza i p70 wpływają na uwalnianie cytokin z komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PBMC) pacjentów z ZAZS, powodując predominację odpowiedzi Th2 [37].

Antybiotykoterapia

W wielu przypadkach antybiotykoterapia może być skutecznym sposobem leczenia pacjentów z przewlekłym ZAZS, którzy są nosicielami lub u których rozwija się infekcja gronkowcowa [38,39].

Preparaty miejscowe: mupirocin (Bactoban) lub kwas fusydowy (Fucidin) są użyteczne w leczeniu zlokalizowanego zliszajocawacenia. U pacjentów z rozległymi zmianami gronkowcowymi należy zastosować terapię ogólną erytromycyną i nowymi antybiotykami makrolidowymi (azytromycyną i klarytromycyną). W przypadku szczepów opornych na makrolidy należy zalecić penicylinę oporną na penicylinazę (dikloksacylinę, oksacylinę, lub kloksacylinę) i cefalosporyny pierwszej generacji [40].

Ważne jest eliminowanie nosicielstwa *Staphylococcus aureus* u chorych z ZAZS i w ich najbliższym otoczeniu. Jedynym obecnym na naszym rynku preparatem w postaci donosowej jest mupirocyna, którą należy stosować przez 5 do 7 dni aplikując ją do każdego nozdrza 2 do 3 razy dziennie. Przy stosowaniu mupirocyny należy bezwzględnie przestrzegać dawkowania i czasu trwania kuracji, aby nie doprowadzić do selekcji szczepów opornych [41].

Zakażenia grzybicze w ZAZS

Antygenami szeroko rozpowszechnionych grzybów drożdżopodobnych *Malassezia sp* i *Candida sp.* są wielocukry (np. mannan) i enzymy (np. enolaza). Mogą one zarówno poprzez odpowiedź immunologiczną typu I, jak również typu IV wywoływać i zaostrzać objawy ZAZS [42-46].

Malassezia sp.

Drożdżaki *Malassezia sp.* (dawna nazwa *Pityrosporum sp.*) są składnikiem normalnej flory mikrobiologicznej skóry ludzkiej i kolonizują warstwę rogową naskórka, a szczególnie okolice łojotokowe [47]. Opisano osiem gatunków *Malassezia* występujących na skórze ludzkiej: *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. pachydermatis* i nowy gatunek: *M. dermatitis sp. nov.* [48,49]. Drożdżaki te mogą wywoływać infekcje skórne, a nawet układowe. Uszkodzenia skórnej bariery ochronnej mogą ułatwiać im kontakt z układem immunologicznym [44]. Grzyby *Malassezia sp.* są przyczyną łupieżu pstrego (*pityriasis versicolor*), zapalenia mieszków włosowych (*pityrosporum folliculitis*) i odgrywają ważną rolę w patogenezie zapalenia łojotokowego skóry (*seborrheic dermatitis*) oraz ZAZS [49]. Te saprofityczne lipofilne drożdżaki zaostrzają zmiany atopowe zlokalizowane w obrębie głowy i szyi [50,51].

Malassezia furfur może indukować reakcje IgE-zależne. U ponad 60% pacjentów z ZAZS, we krwi obwodowej wykrywa się IgE skierowane przeciwko *Malassezia furfur* [49]. Wśród chorych na ZAZS wykazano obecność swoistych przeciwciał w klasie IgE przeciwko antygenom Mal f2 i Mal f3 [52]. Natomiast antygeny Mal f7, Mal f8, Mal f9 mają również zdolność wiązania przeciwciał klasy IgE [53].

W badaniach *in vitro* wykazano, iż niedojrzałe komórki dendrytyczne (DC) mogą poprzez receptor mannozowy wychwytywać *Malassezia* i indukować nadwrażliwość na te grzyby, nawet przy braku IgE. U znacznego odsetka pacjentów z ZAZS stwierdza się dodatnie testy punktowe, śródskórne i skaryfikacyjne testy płatkowe na antygeny *Malassezia* [54-55]. Grzyby te mogą także działać u pacjentów z ZAZS jako alergen indukujący dojrzewanie komórek dendrytycznych [56].

Na rolę *Malassezia furfur* w etiopatogenezie ZAZS wskazują wyniki punktowych i płatkowych testów skórnych, poziom swoistych przeciwciał IgE przeciw *Malassezia furfur* oraz dobre efekty terapii przeciwgrzybiczej [51,57-59].

Candida albicans

Grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida* są składnikiem flory błon śluzowych i najczęściej kontaktują się z układem immunologicznym poprzez przewód pokarmowy, a u kobiet także poprzez pochwę [60]. Grzyby *Candida sp.* izolowano częściej z przewodu pokarmowego pacjentów z ZAZS niż osób zdrowych [58,61]. Kolonizacja przewodu pokarmowego przez *C.albicans* może być powodem ciągłego uwalniania antygenów i odpowiadać za rozwój przewlekłego ZAZS u wrażliwych pacjentów [62]. U pacjentów z ZAZS *C. albicans* powoduje wzrost poziomu IL-2 i IFN-gamma, a mannan zawarty w ścianie komórkowej grzyba może indukować odpowiedź cytokinową o typie Th1 [46].

Leki przeciwgrzybicze

Obecnie dysponujemy wieloma skutecznymi i bezpiecznymi lekami przeciwgrzybiczymi, które z powodzeniem można stosować u pacjentów z ZAZS. W przewlekłych infekcjach grzybiczych zalecane jest stosowanie leczenia skojarzonego preparatem aplikowanym miejscowo (np. ketokonazol, cyklopiroksolamina) z lekiem ogólnym (np. itraconazol lub flukonazol) [42,59,63,64]. Wiele ze stosowanych obecnie leków przeciwgrzybiczych jak np. imidazole (ketokonazol, itraconazol, mikonazol) i cyklopiroksolamina charakteryzuje się działaniem przeciwzapalnym [65,66].

Zakażenia wirusowe w ZAZS

Pacjenci z ZAZS są szczególnie wrażliwi na infekcję wirusem opryszczki *Herpes simplex* (HSV), który wywołuje ciężkie i rozległe infekcje (eczema herpeticum). W przeciwieństwie do *S. aureus*, HSV nie kolonizuje skóry atopowej. Uogólnionym wykwitom pęcherzykowym mogą towarzyszyć objawy ogólne: wysoka temperatura i uczucie ogólnego rozbicia. Wskazane jest natychmiastowe zastosowanie ogólnych (nie miejscowych) środków przeciwwirusowych: acykloviru 200 mg 5 razy dziennie, a u dzieci poniżej 2 roku życia 100 mg 5 razy dziennie p.o. W przypadku nasilonych i rozległych infekcji zaleca się podawanie leku dożylnie przez pierwsze 24-48 h.

Infekcje wirusem opryszczki mogą być dodatkowo powikłane zakażeniem gronkowcowym, które wymaga odpowiedniego leczenia przeciwbakteryjnego [67].

Podsumowanie

W przypadku nagłego zaostrzenia objawów ZAZS lub przypadków szczególnie opornych na leczenie należy zawsze brać pod uwagę możliwość rozwoju infekcji, a po wykonaniu od-

powiednich diagnostycznych badań mikrobiologicznych i rozpoznaniu drobnoustroju, niezwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie.

U pacjentów z ZAZS, u których rozpoznano zakażenie wskazane jest ograniczenie stosowania miejscowych preparatów kortykosteroidowych.

Streszczenie

Przebieg zespołu atopowego zapalenia skóry (ZAZS) jest ściśle determinowany czynnikami środowiskowymi, takimi jak stres fizyczny lub psychogeny i reakcje na alergeny lub mikroorganizmy. Do tych ostatnich zaliczamy bakterie (a zwłaszcza *Staphylococcus aureus*), grzyby (*Malassezia sp.*, *Candida sp.*) i wirusy (*Herpes simplex virus - HSV*). Infekcje są dobrze udokumentowanymi czynnikami zaostrzającymi ZAZS i w przypadku pogorszenia stanu chorobowego pacjenta należy zawsze o nich pamiętać. Mechanizm tych reakcji wiąże się z działaniem „superantygenów” bakteryjnych, grzybiczych lub wirusowych, które pobudzają szeroką populację limfocytów i powodują dalsze zaburzenia w zmienionej już odpowiedzi immunologicznej. W czasie zaostrzeń objawów ZAZS, ważną rolę odgrywa terapia uzupełniająca z zastosowaniem odpowiednich preparatów działających na drobnoustroje.

Przegląd Alergologiczny 2005, 1, STRONY

Piśmiennictwo

1. David TJ, Cambridge GC. Bacterial infection and atopic eczema. *Arch Dis Child* 1986; 61: 20-23.
2. Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. *Staphylococcus aureus* in lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90: 525-530.
3. Szarmach H, Wilkowska A. Klinika i różnicowanie atopowego zapalenia skóry. w: *Postępy w alergologii*, wyd.T. Płusa, Warszawa medpress 1997; 273-283.
4. Lever R. Infection In atopic dermatitis. *Dermatol Therapy* 1996; 1: 32-37.
5. Leung DYM. Infection in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15: 399-404.
6. Bunikowski R, Mielke M, Skarabis H i wsp. Evidence for a disease-promoting effect of *Staphylococcus aureus*-derived exotoxins in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 814-819.
7. Williams REA, Gibson AG, Aitchison TC i wsp. Assessment of contact plate sampling technique and subsequent quantitative bacterial studies in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990; 123: 493-501.
8. Aly R. Bacteriology of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92 (Suppl.): 16-18.
9. Dahl MV. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 840-846.
10. David TJ, Cambridge GC. Bacterial infection and atopic eczema. *Arch Dis Child* 1986; 61: 20-23.
11. Hauser C, Wuethrich B, Matter L i wsp. *Staphylococcus aureus* skin colonization in atopic dermatitis. *Dermatologica* 1985; 170: 35-39.
12. Hoeger PH, Lenz W, Boutonnier A i wsp. *Staphylococcal* skin colonization in children with atopic dermatitis: prevalence, persistence and transmission of toxigenic and nontoxigenic strains. *J Infect Dis* 1992; 165: 1064-1068.
13. Leung DYM, Harbeck R, Bina P i wsp. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1993; 92: 1374-1380.

14. Novak N, Bieber T, Leung DYM. Immune mechanism leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S128-S137.
15. Miller SJ, Aly R, Shinefeld HR i wsp. In vitro and in vivo antistaphylococcal activity of human stratum corneum lipids. *Arch Dermatol* 1988; 124: 209-215.
16. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M i wsp. Fibronectin and fibronogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 269-274.
17. Cole GW, Silverberg NL. The adherence of *Staphylococcus aureus* to human corneocytes. *Arch Dermatol* 1986; 122: 166-169.
18. Feingold DS. Bacterial adherence, colonization, and pathogenicity. *Arch Dermatol* 1986; 122: 161-163.
19. Gallo RL, Murakami M, Ohtake T i wsp. Biology and clinical relevance of naturally occurring antimicrobial peptides. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 823-831.
20. Ong PY, Ohtake T, Brandt C i wsp. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151-1160.
21. Remiz A, Kyllonen H, Granlund H i wsp. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 196-197.
22. Ambach A, Bonnekoh B, Gollnick H. Perforin hyperreleasability and depletion in cytotoxic T cells from patients with exacerbated atopic dermatitis and asymptomatic rhinoconjunctivitis allergica. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 878-886.
23. Higashi N, Gesser B, Kawana S i wsp. Expression of IL-18 mRNA and secretion of IL-18 are reduced in monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 607-614.
24. Wedi B, Wiczorek D, Stunkel T i wsp. Staphylococcal exotoxins exert pro-inflammatory effects through inhibition of eosinophil apoptosis, increase surface antigen expression (CD11b, CD45, CD54, and CD69) and enhanced cytokine-activated oxidative burst, thereby triggering allergic inflammatory reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 477-484.
25. Kotlin BL, Leung DYM, Kappler i wsp. Superantigens and human disease. *Adv Immunol* 1993; 54: 99-166.
26. Breuer K, Wittmann M, Bosche B i wsp. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 2000; 55: 551-555.
27. Drake CG, Kotlin BL. Superantigens: Biology, immunology, and potential role in disease. *J Clin Immunol* 1992; 12: 149-162.
28. Herz U, Bunikowski R, Renz H. Role of T cells in atopic dermatitis. New aspect on the dynamics of cytokine production and the contribution of bacterial superantigens. *Int Arch Immunol* 1998; 115: 179-190.
29. Laouini D, Kazamato S, Yalcindag A i wsp. Epicutaneous sensitization with superantigen induces allergic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 981-987.
30. Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE i wsp. Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1999; 112: 249-253.
31. Skov L, Olsen JV, Giorno R i wsp. Application of Staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces up-regulation of T cells by a superantigen-mediated mechanism. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 820-826.
32. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP i wsp. Induction of corticosteroid insensitivity in human peripheral blood mononuclear cells by microbial superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 782-787.
33. Hauk PJ, Leung DY. Tacrolimus (FK506): new treatment approach in superantigen-associated diseases like atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 391-392.
34. Fleischer B, Gerardy-Schahn R, Metzroth B i wsp. An evolutionarily conserved mechanism of T cell activation by microbial toxins. *J Immunol* 1991; 146: 11-17.
35. Nomura I, Tanaka K, Tomita H i wsp. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and their specific IgE in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 441-446.
36. Travers JB, Leung DY, Johnson C i wsp. Augmentation of staphylococcal alpha toxin signaling by the epidermal platelet-activating factor receptor. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 789-794.
37. Jahreis A, Beckheinrich P, Hausteiner UF. Effects of two novel cationic staphylococcal proteins (NP-tase and p70) and enterotoxin B on IgE synthesis and interleukin-4 and interferon- γ production in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 142: 680-687.
38. Boguniewicz M, Sampson H, Leung SB i wsp. Effects of cefuroxime axetil on *Staphylococcus aureus* colonization and superinfection production in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 651-652.
39. Breuer K, Haussler S, Kapp A i wsp. *Staphylococcus aureus*: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 55-61.
40. Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-160.
41. Hudson IRB. The efficacy of intranasal mupirocin in the prevention of staphylococcal infections: a review of recent experience. *J Hosp Infect* 1994; 27: 81-98.
42. Nikkels AF, Piérard GE. Framing the Future of Antifungals in Atopic Dermatitis. *Dermatology* 2003; 206: 398-400.
43. Brehler RBS, Luger TA. Atopic dermatitis: the role of *Pityrosporum ovale*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 5-6.
44. Faergemann J. *Pityrosporum* species as a cause of allergy and infection. *Allergy* 1999; 54: 413-419.
45. Savolainen J, Lintu P, Kosonen J i wsp. *Pityrosporum* and *Candida* specific and non-specific humoral, cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 125-134.
46. Savolainen J, Kosonen J, Lintu P i wsp. *Candida albicans* mannan- and protein-induced humoral, cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patient. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 824-831.
47. Faergemann J, Aly R, Maibach HI. Quantitative variations in distribution of *Pityrosporum orbiculare* on clinically normal skin. *Acta Derm Venereol* 1983; 63: 346-348.
48. Sugita T, Takashima M, Shinoda T i wsp. New yeast species, *Malassezia dermatis*, isolated from patients with atopic dermatitis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1363-1367.
49. Scheynius A, Johansson C, Buentke E i wsp. Atopic eczema/dermatitis syndrome and *Malassezia*. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 127: 161-169.
50. Waersted A, Hjørth N. *Pityrosporum orbiculare* - a pathogenic factor in atopic dermatitis of the face, scalp, and neck? *Acta Derm Venereol* 1985; 114: 46-48.
51. Kolmer HL, Taketomi EA, Hazen KC i wsp. Effect of combined antibacterial and antifungal treatment in severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 702-707.
52. Yasueda H, Hashida-Okado T, Saito A i wsp. Identification and cloning of two novel allergens from the lipophilic yeast, *Malassezia furfur*. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248: 240-244.
53. Rasool O, Zargari A, Almqvist J i wsp. Cloning, characterization and expression of complete coding sequences of three binding *Malassezia furfur* allergens, Mal f 7, Mal f 8 and Mal f 9. *Eur J Biochem* 2000; 267: 4355-4361.

54. Johansson C, Sandstro MHM, Bartosik J i wsp. Atopy patch test reactions to Malassezia allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2003; 148: 479-488.
55. Waerssted, Rokugo M, Tagami H i wsp. Contact sensitivity to *Pityrosporum ovale* in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 627-632.
56. Buentke E, Heffler LC, Wilson JL i wsp. Natural killer and dendritic cell contact in lesional atopic dermatitis skin-Malassezia-influenced cell interaction. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 850-857.
57. Asako Y, Saito A, Yasueda H i wsp. Analysis of IgE reactivities of purified allergens from *Candida albicans* and *Malassezia furfur* among patients with atopic dermatitis. *Alerugi* 2002; 51: 615-621.
58. Faergemann J. Atopic dermatitis and fungi. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 545-563.
59. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O i wsp. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001; 56: 512-517.
60. Abeck D, Strom K. Optimal management of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 41-46.
61. Arzumanyan, VG, Magarshak OO, Semenov BF. Yeast fungi in patients with allergic diseases: species variety and sensitivity to antifungal drugs. *Bull Soc Exp Biol Med* 2000; 129: 601-604.
62. Savolainen J, Lammintausta K, Kalimo K i wsp. *Candida albicans* and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 332-339.
63. Nowicki R. Współczesne metody leczenia grzybic powierzchniowych. w: *Współczesne leczenie wybranych chorób skóry*. wyd. A. Langner, Warszawa, Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa” Sp. z o.o. 2002; 125-152.
64. Adach A, Horikawa T, Itchihashi M i wsp. Role of *Candida* allergen in atopic dermatitis and efficacy of oral therapy with various antifungal agents. *Alerugi* 1999; 48: 719-725.
65. Rosen T, Schell BJ, Orengo I. Anti-inflammatory activity of antifungal preparations. *Int J Dermatol* 1997; 36: 788-792.
66. Hegemann L, Saettendorf S. The use of antifungal azole derivatives in inflammatory skin disorders. *J Geriatric Dermatol* 1993; 8: 28-37.
67. Leser R. Infection in atopic dermatitis. *Dermatol Therapy* 1996; 1: 32-37.

Alvesco® (ciclesonidum) – aerozol wziewny, roztwór, zawierający 80 µg lub 160 µg cyklezonidu na dawkę inhalacyjną. Steroid wziewny. **Wskazania:** Leczenie przewlekłej astmy oskrzelowej u osób dorosłych (w wieku 18 lat i starszych). **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na cyklezonid lub na którykolwiek składnik preparatu. **Dawkowanie:** Preparat Alvesco® jest przeznaczony wyłącznie do stosowania wziewnego. Zalecana dawka początkowa preparatu Alvesco® wynosi 160 µg raz na dobę i jest to zwykle również dawka maksymalna. Dawka zmniejszona do 80 µg raz na dobę może u niektórych pacjentów stanowić skuteczną dawkę podtrzymującą. U pacjentów z ciężką astmą lub w przypadku pogorszenia kontroli choroby należy rozważyć zwiększenie dawki preparatu Alvesco® lub podanie kortykosteroidów doustnie. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Preparat Alvesco® należy podawać z zachowaniem ostrożności pacjentom z czynną lub nieaktywną gruźlicą płuc, z zakażeniami grzybiczymi, wirusowymi lub bakteryjnymi, pod warunkiem ich prawidłowego leczenia. Preparat Alvesco® nie jest wskazany w leczeniu stanu astmatycznego lub innego nagłego nasilenia objawów astmy, w przypadku których wymagane jest intensywne leczenie. Preparat Alvesco® nie jest przeznaczony do łagodzenia napadów astmy, w których konieczne jest zastosowanie wziewne krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. Cyklezonid może być stosowany podczas ciąży oraz u kobiet karmiących piersią jedynie w przypadkach, gdy potencjalne korzyści dla matki uzasadniają możliwe ryzyko dla dziecka. **Działania niepożądane:** Paradoksalny skurcz oskrzeli, nieprzyjemny smak, reakcje w miejscu podania, chrypka, kaszel po inhalacji, wysypka i wyprysk. W badaniach klinicznych w większości przypadków reakcje te były łagodne i nie było konieczne przerwanie leczenia preparatem Alvesco®. **Dostępne opakowania:** Alvesco® 160 (160 µg na dawkę, 120 dawek lub 60 dawek w opakowaniu), Alvesco® 80 (80 µg na dawkę, 120 dawek lub 60 dawek w opakowaniu).

Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11231; 11230.

Podmiot odpowiedzialny: ALTANA Pharma AG, Byk-Gulden-Str 2, D-78467 Konstanz, Niemcy.

ZF ALTANA Pharma Sp. z o.o., 02-305 Warszawa, Al. Jerozolimskie 146 A, tel.: (+48 22) 608 13 00