

Uloga lokalnih inhibitora kalcineurina u dermatologiji

Slobodna Murat-Sušić

Klinika za dermatovenerologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Brojne bolesti kože liječe se lokalnim kortikosteroidnim pripravcima čija je primjena povezana s rizikom lokalnih i sustavnih nuspojava. Lokalni kalcineurinski inhibitori vrijedna su zamjena zahvaljujući njihovom selektivnom načinu djelovanja te sigurnosti primjene. Odobreni su za liječenje atopijskoga dermatitisa, ali je njihova učinkovitost dokazana i u terapiji brojnih drugih dermatoza. Primijeniti ih treba kao „drugu liniju“ lijekova za kožne bolesti koje ne odgovaraju na konvencionalnu terapiju, u prvom redu lokalnim kortikosteroidima, i/ili je ta terapija povezana s visokim rizikom nuspojava. Primjena je lokalnih inhibitora kalcineurina posebno opravdana na osjetljivim regijama kože, kao što su vjeđe, lice, vrat, pregibne regije, gdje mogu brzo nastati nuspojave lokalne primjene kortikosteroida. Savjetuje se primjenjivati ih na ograničene površine te intermitentno, kako bi se spriječile eventualne nuspojave.

KLJUČNE RIJEČI antagonisti i inhibitori; atopijski dermatitis; kalcineurin; kortikosteroidi; lokalna primjena

Lokalna primjena kortikosteroidnih pripravaka indicirana je u liječenju brojnih kožnih bolesti zbog njihova imunosupresivnoga i protuupalnog učinka. Njihova je primjena, međutim, povezana s brojnim lokalnim i sustavnim nuspojavama, kao što su atrofija kože, strije, teleangiektazije ili akneiformne promjene, supresija rada nadbubrežne žlijezde, dijabetes ili osteoporoza. Nastanak navedenih nuspojava ograničuje njihovu produljenu primjenu, posebice u djece.

Imunosupresivni se lijekovi često primjenjuju u transplantacijskoj medicini da bi se spriječilo odbacivanje transplantata, a propisuju se nerijetko kortikosteroidi i ciklosporin A. Primjena je ovih lijekova povezana s nastankom brojnih nuspojava. Ciklosporin A koji inhibira aktivaciju limfocita T, također se primjenjuje i u liječenju atopijskog dermatitisa (AD) te psorijaze.¹ Dugotrajnija je primjena povezana s rizikom nastanka ozbiljnih sustavnih nuspojava, osobito oštećenja bubrega, a pripravak nije učinkovit ako se primijeni na kožu, zbog velike molekularne mase, što sprječava njegovu penetraciju u kožu.² Zbog navedenoga, u dermatologiji postoji potreba za lokalnim nesteroidnim lijekovima protuupalnog djelovanja, koji bi bili učinkoviti u liječenju brojnih upalnih kožnih bolesti.

LOKALNI INHIBITORI KALCINEURINA

Makrolidni imunomodulator takrolimus (FK506), izoliran je 1984. godine u području blizu planine Tsukuba u Japanu, iz gljivi slične bakterije *Streptomyces tsukubaensis*. Primjenjivan je u liječenju transplantiranih bolesnika, a kako je zabilježen i njegov povoljan uči-

nak na kožne bolesti u ovih bolesnika, istraživanja su usmjerena i na razvoj lokalnoga pripravka. Inicijalno je lokalni pripravak takrolimusa primjenjivan samo u liječenju AD-a, ali je broj indikacija za primjenu ovog pripravka postupno rastao.³

Takrolimus djeluje inhibitorno na kalcineurin, fosfatazu ključnu u aktivaciji limfocita T. Nakon obrade antigena od strane antigen-prezentirajućih stanica, ovaj se kompleks veže za T-stanični receptor. To uzrokuje povećanje koncentracije iona kalcija (Ca) koji se vežu za kalmodulin. Navedeno aktivira kalcineurin, fosfatazu koja defosforilira citoplazmatsku jedinicu nuklearnog čimbenika aktiviranih limfocita T (NF-AT). Samo defosforilirani NF-AT može ući u jezgru stanice, vezati se s jezgrinom komponentom NF-AT te stvoriti kompleks koji se veže za promotorski dio transkripcijskoga gena odgovornog za produkciju upalnih citokina. Aktivacija ovih gena dovodi do produkcije proupalnih citokina, kao što su IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF ili IFN- γ . Takrolimus ovaj proces blokira vežući se na protein makrofilin-12, nastali kompleks inhibira kalcineurin, što ima za posljedicu supresiju produkcije upalnih citokina.⁴ Osim učinka na limfocite T, takrolimus utječe i na druge komponente važne u imunskim reakcijama u koži, kao što su antigen-prezentirajuće stanice, mastociti, bazofili, eozinofili te keratinociti.

Antigen-prezentirajuće stanice (APC) u koži čine Langerhansove stanice (LC) te upalne epidermalne dendritične stanice (*inflammatory dendritic epidermal cells* – IDEC) koje su važne u aktivaciji limfocita T. U bolesnika s AD-om, ove stanice na površini imaju visoku izražajnost Fc ϵ RI, receptora visokog afiniteta za

IgE. Aktivacija ovih stanica postiže se vezanjem alergena za receptor, a ove stanice aktiviraju limfocite T prezentirajući prerađeni antigen limfocitima T.⁵ Takrolimus smanjuje ekspresiju FcεRI na APC-u, čime se smanjuje broj IgE-FcεRI kompleksa koji vežu alergen, i aktivaciju APC-a.⁶ Takrolimus, također, smanjuje broj IDEC-a.⁷

Mastociti imaju važnu ulogu u patogenezi brojnih kožnih bolesti kao što su AD, akutna i kronična urtikarija, kontaktni dermatitis ili psorijaza. Takrolimus inhibira oslobađanje histamina i drugih proupalnih tvari iz mastocita i bazofila, kao i sintezu prostaglandina D2 u mastocitima.⁸

Takrolimus, također, djeluje na eozinofile, važne efektorske stanice u AD-u. In vitro istraživanja pokazuju da inhibira eozinofilnu produkciju IL-8 koji je odgovoran za privlačenje brojnih stanica na mjesto upalne reakcije. Također, inhibira i stvaranje IL-3 i GM-CSF koji imaju proupalni učinak te suprimira preživljavanje eozinofila.^{9,10}

Takrolimus inhibira apoptozu keratinocita posredovanu IFN-γ, oslobođenim iz aktiviranih limfocita T, što doprinosi nastanku kožnih promjena u bolesnika s AD-om.¹¹

Pimekrolimus (SDZ ASM 981) derivat je askomicina te je, za razliku od takrolimusa i ciklosporina A, posebno razvijen za liječenje upalnih bolesti kože.¹² Askomicin, koji je izoliran iz *Streptomyces hygroscopicus* var. *ascomycetus*, primarno je proučavan zbog njegova antifungalnog učinka. Zbog protuupalnih svojstava te, zahvaljujući selektivnoj farmakološkoj aktivnosti prema koži, pimekrolimus je, kao jedan od 400 derivata askomicina, odabran za daljnje proučavanje i razvoj. Pimekrolimus se, kao i prethodno opisani takrolimus, veže za makrofilin¹² te stvara kompleks koji djeluje kao inhibitor kalcineurina.¹³ Na taj je način transkripcija gena ovisnih o kalcineurinu, nužnih za aktivaciju limfocita T, blokirana.

Pimekrolimus, također inhibira transkripciju, sintezu i oslobađanje prethodno sintetiziranih citokina iz mastocita.^{13,14} Pimekrolimus, za razliku od djelovanja kortikosteroida i takrolimusa, nema učinak na APC koji imaju ključno mjesto u nastanku upale u koži, niti ima učinak na sazrijevanje Langerhansovih stanica.¹⁶

Ni pimekrolimus ni takrolimus nemaju učinke na endotelne stanice i fibroblaste te ne dovode do atrofije kože ni do nastanka teleangiektazija.

Provođene su studije koje su ispitivale prodiranje i propuštanje kroz kožu pimekrolimusa i takrolimusa te ih uspoređivale s kortikosteroidima.¹⁷ Sposobnost prolaska kroz kožu znatno je manja u usporedbi s kortikosteroidima, što rezultira smanjenim rizikom nastanka sustavnih nuspojava.¹⁷ Prodiranje u kožu usporedivo je za pimekrolimus i takrolimus, ali je propuštanje pimekrolimusa 9 puta manje.¹⁷ S oštećene se kože takrolimus apsorbira, no kako lezije zacjeljuju, stupanj se apsorpcije smanjuje, čime se smanjuje i mogućnost nuspojava.^{18,19} Pimekrolimus je 20 puta lipofilniji od takrolimusa, s većim afinitetom za kožu i manjom propusnošću, čak i na upaljenoj koži.²⁰ Njegova je propusnost 70 do 110 puta manja u usporedbi s kortikosteroidima.¹⁷

Takrolimus ima jače imunosupresivno djelovanje od pimekrolimusa²¹ što ima za posljedicu da je pimekrolimus slabije učinkovit u nižim koncentracijama, ali je njegova učinkovitost usporediva s takrolimusom pri višim koncentracijama.

SIGURNOST PRIMJENE

Učestala nuspojava primjene lokalnih inhibitora kalcineurina (LIK) jest prolazan osjećaj pečenja kože. U jednoj komparativnoj studiji primjene 0,03%-tne takrolimusne masti i 1%-tne pimekrolimusne kreme podnošljivost je pimekrolimusa bila bolja.²² Prethodno rashlađivanje tube priprema može smanjiti osjećaj pečenja.²³ Ovi lijekovi ne uzrokuju atrofiju kože, niti hipotalamo-adrenalnu insuficijenciju^{24,25} te se mogu primjenjivati na osjetljive regije, kao što su lice, vrat, intertriginozna područja bez rizika nastanka lokalnih i/ili sustavnih nuspojava.

Farmakokinetičke su studije pokazale da je sustavna apsorpcija LIK-a niska²⁶⁻²⁸, nije zabilježen učinak na imunostne reakcije kasnoga tipa, kao ni na produkciju protutijela nakon cijepljenja.²⁹⁻³² Također, nije zabilježena povećana učestalost sustavnih i kožnih infekcija.³³

Istraživanja na ljudima ne upućuju na povećani karcinogeni učinak istodobne primjene LIK-a i izlaganja suncu i/ili terapiji UV-svjetlom u usporedbi sa samim izlaganjem UV-zrakama. Unatoč navedenome, bolesnicima koji uzimaju inhibitore kalcineurina savjetuje se odgovarajuća zaštita od UV-svjetla.³⁴

Agencija za lijekove SAD-a (*Food and Drug Administration* – FDA) 2005. godine izdala je upozorenje, tzv. *black-box warning*, za pimekrolimus i takrolimus, koje je bilo potaknuto teoretskim rizikom nastanka karcinoma. Ova je bojazan temeljena na pojavi nuspojava zabilježenih u bolesnika pri primjeni visokih doza i/ili dugotrajnoj sustavnoj terapiji inhibitorima kalcineurina nakon transplantacija, u eksperimentalnih životinja koje su bile dugotrajno izložene visokim koncentracijama LIK-a, te rijetkim izvještajima o pojavi limfoma i kožnih karcinoma u bolesnika na lokalnoj terapiji LIK-om. U brojnim istraživanjima te kliničkoj primjeni pripravaka na milijunima bolesnika, kako odraslih tako i djece, nije međutim, dokazan povećani rizik nastanka malignoma pri primjeni LIK-a.^{35,36} Učestalost malignoma u bolesnika koji su liječeni LIK-om nije viša u usporedbi s učestalošću u općoj populaciji. Nedavno je objavljena studija analize učestalosti limfoma, melanoma te planocelularnog i bazocelularnog karcinoma u bolesnika koji su uzimali LIK.³⁷ Ova studija nije utvrdila povezanost primjene LIK-a i pojave melanoma, nemelanomskih kožnih tumora kao ni limfoma.

INDIKACIJE ZA PRIMJENU

Takrolimus je odobren od FDA 2000., a pimekrolimus od 2001. godine, za liječenje AD-a odraslih i djece starije od 2 godine. Takrolimusna mast u koncentraciji od 0,03% indicirana je u djece od 2 do 15 godina, dok stariji mogu primjenjivati pripravak i u koncentraciji

od 0,1%. Namijenjen je liječenju srednje teškog i teškog AD-a, dok je pimekrolimus namijenjen blagim do srednje teškim oblicima AD-a. Oba lijeka preporučuju se kao lijek drugog izbora za kratkotrajnu ili kroničnu, ali nekontinuiranu primjenu, u osoba koje nisu imunokompromitirane te nisu na zadovoljavajući način odgovorile na lokalnu primjenu drugih pripravaka (podrazumijeva se poglavito kortikosteroida – KS) ili se takva terapija ne preporučuje npr. zbog lokalizacije promjena.

Takrolimus i pimekrolimus učinkovito liječe i ublažavaju simptome AD-a, smanjuju učestalost pogoršanja bolesti, a time i potrebu za lokalnim kortikosteroidima.³⁸⁻⁴⁷ Učinkovitost takrolimusa usporediva je sa srednje potentnim kortikosteroidima, npr. hidrokortizon-butiratom⁴⁸, a učinkovitiji je od 1%-tnog hidrokortizon-acetata.⁴⁹ U nedavnom sistematskom preglednom radu u kojemu je uspoređivan takrolimus s lokalnim KS-om, 0,1%-tni takrolimus pokazao je sličan učinak kao KS I/II i III skupine.⁵⁰

Dvije studije učinkovitosti pimekrolimusa uspoređivale su ga s 0,1%-tnim betametazon-17-valeratom, 1%-tnim hidrokortizon-acetatom i 0,1%-tnim triamcinolon-acetonidom. Pimekrolimus se pokazao učinkovitim, bolesnici su ga dobro podnosili, ali nije bio učinkovitiji od lokalnih KS-a.^{51,52}

Nedavno objavljene metaanalize koje su uspoređivale pimekrolimus i takrolimus u liječenju AD-a u djece i odraslih zaključile su da je takrolimus učinkovitiji te da se bolje podnosi od pimekrolimusa.^{53,54}

Unatoč činjenici da su oba pripravka odobrena samo za liječenje AD-a, pokazali su se učinkovitima i u terapiji brojnih drugih dermatoza. Stoga se primjenjuju u liječenju psorijaze, lokalizirane sklerodermije, vitiliga, seboreičnog dermatitisa, steroidima inducirane rozaceje, oralnoga *lichen planusa*, alergijskoga kontaktnog dermatitisa, ekcema šaka, eritemskog lupusa, dermatomiozitisa i brojnih drugih kožnih bolesti.⁵⁵⁻⁵⁷

ZAKLJUČAK

Lokalni inhibitori kalcineurina pokazali su se učinkovitim u liječenju brojnih upalnih kožnih bolesti posredovanih limfocitima T. Odobreni su, za sada, za liječenje atopijskog dermatitisa, ali brojne studije potvrđuju opravdanost njihove primjene za liječenje drugih kožnih bolesti, kao što su psorijaza, seboreični dermatitis, lokalizirana sklerodermija, vitiligo, steroidima inducirana rozaceja, oralni *lichen planus*, alergijski kontaktni dermatitis, ekcem šaka, eritemski lupus i drugih. Učinkovitost i korist njihove primjene najveća je u liječenju osjetljivih područja kože, jer ne dovode do atrofije. Treba ih smatrati drugom linijom u liječenju dermatoza koje ili ne reagiraju na konvencionalnu terapiju, primarno lokalnim kortikosteroidima, ili je ona povezana s većim rizikom nuspojava. Primjenu lokalnih inhibitora kalcineurina nužno je ograničiti na manje površine kože te ih primjenjivati intermitentno kako bi se izbjegle sustavne nuspojave.

The role of topical calcineurin inhibitors in dermatology

SUMMARY Many skin diseases are treated with topical corticosteroids, which are associated with the risk of both local and systemic side effects. Topical calcineurin inhibitors are a valuable alternative due to their selective mechanism of action and safety profile. They have been developed and approved for the treatment of atopic dermatitis, but their efficacy and safety has also been evaluated and proved in many other diseases. They should be considered as second-line treatment for dermatoses that do not respond to conventional therapy and in cases where such a treatment is associated with potential side effects. The use of topical calcineurin inhibitors is preferred on the areas such as the face, neck and flexures, which are more often affected by side effects of corticosteroid application. They should be administered to limited body areas and intermittently in order to avoid their side effects.

KEY WORDS administration, topical; antagonists and inhibitors; calcineurin; dermatitis, atopic; steroids

LITERATURA

- Berth-Jones J, Graham-Brown RA, Marks R, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1997;136(1):76-81.
- De Rie MA, Meinardi MM, Bos JD. Lack of efficacy of topical cyclosporin A in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1991;71(5):452-4.
- Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(2):100-14.
- Tocci MJ, Matkovich DA, Collier KA, et al. The immunosuppressant FK506 selectively inhibits expression of early T cell activation genes. *J Immunol.* 1989;143(2):718-26.
- Banfield CC, Callard RE, Harper JJ. The role of cutaneous dendritic cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001;144(5):940-6.
- Wollenberg A, Sharma S, von Bubnoff D, Geiger E, Haberstock J, Bieber T. Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional altera-

- tions of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(3):519-25.
- Panhans-Gross A, Novak N, Kraft S, Bieber T. Human epidermal Langerhans' cells are targets for the immunosuppressive macrolide tacrolimus (FK506). *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(2):345-52.
- Sengoku T, Kishi S, Sakuma S, Ohkubo Y, Goto T. FK506 inhibition of histamine release and cytokine production by mast cells and basophils. *Int J Immunopharmacol.* 2000;22(3):189-201.
- Kohyama T, Takizawa H, Kawasaki S, et al. A potent immunosuppressant FK506 inhibits IL-8 expression in human eosinophils. *Mol Cell Biol Res Commun.* 1999;1(1):72-7.
- Horn JT, Estridge T. FK506 and rapamycin modulate the functional activities of human peripheral blood eosinophils. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993;68(3):293-300.
- Trautmann A, Akdis M, Schmid-Grendelmeier P, et al. Targeting keratinocyte apoptosis in the tre-

- atment of atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(5):839-46.
- Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D, Luger TA. Pimecrolimus – an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol.* 2004;13(12):721-30.
- Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol.* 1999;141(2):264-73.
- Zuberbier T, Chong SU, Grunow K, et al. The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(2):275-80.
- Kalthoff FS, Chung J, Musser P, Stuetz A. Pimecrolimus does not affect the differentiation, maturation and function of human monocyte-derived dendritic cells, in contrast to corticosteroids. *Clin Exp Immunol.* 2003;133(3):350-9.
- Meindl S, Vaculik C, Meingassner JG, et al. Differential effect of corticosteroids and pimecrolimus on

the developing skin immune system in humans and mice. *J Invest Dermatol.* 2009;129(9):2184–92.

17. **Billich A, Aschauer H, Aszodi A, Stuetz A.** Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: Pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm.* 2004;269(1):29–35.

18. **Bieber T.** Topical tacrolimus (FK 506): a new milestone in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 Pt 1):555–7.

19. **Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E.** Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(1 Suppl):S28–38.

20. **Weiss HM, Fresneau M, Moenius T, Stuetz A, Billich A.** Binding of pimecrolimus and tacrolimus to skin and plasma proteins: implications for systemic exposure after topical application. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(9):1812–8.

21. **Wolff K, Stuetz A.** Pimecrolimus for the treatment of inflammatory skin disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(3):643–55.

22. **Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al.** A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus 0.03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):515–25.

23. **Al-Khenaizan S.** Practical tip: Precooling topical calcineurin inhibitors tube; reduces burning sensation. *Dermatol Online J.* 2010;16(4):16.

24. **Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al.** The new topical ascomycin derivate SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol.* 2001;144(3):507–13.

25. **Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, et al.** Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol.* 1998;111(3):396–8.

26. **Harper J, Smith C, Rubins A, et al.** A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2005;124(4):695–9.

27. **Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, et al.** Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol.* 2000;136(8):999–1006.

28. **Hultsch T, Kapp A, Spergel J.** Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology.* 2005;211(2):174–87.

29. **Stiehm ER, Roberts RL, Kaplan MS, Corren J, Jaracz E, Rico MJ.** Pneumococcal seroconversion after vaccination for children with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2 Suppl 2):S206–13.

30. **Hofman T, Cranswick N, Kuna P, et al.** Tacrolimus ointment does not affect the immediate response to

vaccination, the generation of immune memory, or humoral and cell-mediated immunity in children. *Arch Dis Child.* 2006;91(11):905–10.

31. **Papp KA, Werfel T, Fölster-Holst R, et al.** Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):240–6.

32. **Papp KA, Breuer K, Meurer M, et al.** Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):247–53.

33. **Fleischer AB Jr, Ling M, Eichenfield L, et al.** Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(4):562–70.

34. **Ring J, Barker J, Behrendt H, et al.** Review of the potential photo-carcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19(6):663–71.

35. **Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, VanBeek MJ, Frieden IJ; American Academy of Dermatology Association Task Force.** The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(5):818–23.

36. **Bieber T, Cork M, Ellis C, et al.** Consensus statement on the safety profile of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology.* 2005;211(2):77–8.

37. **Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ.** Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol.* 2011;165(3):465–73.

38. **Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY, Hanifin JM.** A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *Pediatric Tacrolimus Study Group.* *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 Pt 1):637–44.

39. **Kapp A, Allen BR, Reitamo S.** Atopic dermatitis management with tacrolimus ointment (Protopic). *J Dermatolog Treat.* 2003;14(Suppl 1):5–16.

40. **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.

41. **Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM.** Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(1 Suppl):S58–64.

42. **Chapman MS, Schachner LA, Breneman D, et al.** Tacrolimus ointment 0.03% shows efficacy and safety in pediatric and adult patients with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2 Suppl 2):S177–85.

43. **McCollum AD, Paik A, Eichenfield LF.** The safety and efficacy of tacrolimus ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2010;

27(5):425–36.

44. **Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al.** Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110(1 Pt 1):e2.

45. **Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al.** Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(4):495–504.

46. **Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Jünger M, Bräutigam M; CASM-DE-01 study group.** Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology.* 2002;205(3):271–7.

47. **Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al.** Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr.* 2003;142(2):155–62.

48. **Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, et al.** Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(3):547–55.

49. **Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, et al.** Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(3):539–46.

50. **Svensson A, Chambers C, Gånemo A, Mitchell SA.** A systematic review of tacrolimus ointment compared with corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(7):1395–406.

51. **Luger T, Van Leent EJ, Graeber M, et al.** SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001;144(4):788–94.

52. **Luger TA, Lahfa M, Fölster-Holst R, et al.** Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1% and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(3):169–78.

53. **Yin ZQ, Zhang WM, Song GX, Luo D.** Meta-analysis on the comparison between two topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2012;39(6):520–6.

54. **Chen SL, Yan J, Wang FS.** Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2010;21(3):144–56.

55. **Luger T, Paul C.** Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology.* 2007;215 Suppl 1:S45–54.

56. **Rallis E, Korfitis C, Gregoriou S, Rigopoulos D.** Assigning new roles to topical tacrolimus. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007;16(8):1267–76.

57. **Wollina U.** The role of topical calcineurin inhibitors for skin diseases other than atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(3):157–73.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prim. mr. sc. Slobodna Murat-Sušić, dr. med.

Klinika za dermatovenerologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb i Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Šalata 4, 10000 Zagreb

E-mail: slosusic@vef.hr

Telefon: +385 1 2368 900