

Zastosowanie takrolimusu w leczeniu dermatoz innych niż atopowe zapalenie skóry

Wojciech Silny, Anna Sadowska, Aleksandra Dańczak-Pazdrowska, Adriana Polańska

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny

Post Dermatol Alergol 2011; XXVIII, 1: 47–52

Streszczenie

W lecznictwie dermatologicznym podstawową grupą leków o działaniu immunosupresyjnym i przeciwzapalnym są preparaty glikokortykosteroidowe (GKS). Ich działanie nieradko obarczone jest występowaniem licznych objawów niepożądanych. Odkrycie cyklosporyny A, a następnie takrolimusu i pimekrolimusu stworzyło alternatywną metodę leczenia dla glikokortykosteroidoterapii w dermatologii. Wspólną cechą inhibitorów kalcyneuryny jest hamowanie aktywności komórek immunokompetentnych, które są odpowiedzialne za procesy zapalne w organizmie człowieka. Najwięcej przeprowadzonych badań dotyczyło skuteczności tej grupy leków w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS). W niniejszej pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa na temat zastosowania takrolimusu w miejscowej terapii innych jednostek chorobowych niż AZS.

Słowa kluczowe: takrolimus, inhibitory kalcyneuryny, choroby skóry.

Wprowadzenie

Preparaty o działaniu immunosupresyjnym od ponad pół wieku są stosowane w leczeniu chorób o podłożu zapalnym oraz w transplantologii celem uzyskania długotrwałej tolerancji przeszczepionego narządu. W lecznictwie dermatologicznym główną grupą leków o działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym są glikokortykosteroidy (GKS). Długotrwałe ich stosowanie przyczynia się do wystąpienia licznych objawów niepożądanych (m.in. zaniki skóry, teleangiektazje, zapalenie okołoustne, zaburzenia metaboliczne). Niejednokrotnie występuje też zjawisko tachyfilaksji i nasilenie się zmian po odstawieniu preparatu [1]. Przetomowym momentem w miejscowej terapii stanów zapalnych było wprowadzenie takrolimusu. Opisywana substancja jest makrolidem, który wcześniej określany był skrótem FK-506. Został on wyizolowany po raz pierwszy w 1984 r. z bakterii *Streptomyces tsukubaensis* [2]. Lek ma silne właściwości immunosupresyjne, co zostało wykorzystane w transplantologii. W dermatologii niezwykle istotne jest, że takrolimus może być stosowany miejscowo. Pierwsze doniesienia o skuteczności opisywanego inhibitora kalcyneuryny w leczeniu atopowego zapalenia skóry (AZS) ukazały się w 1994 r. [3]. Lek został zarejestrowany w Polsce 10 lat temu i jest dostępny w postaci maści 0,03% i 0,1%. Takrolimus okazał się szczególnie skuteczny

w terapii zmian skórnych umiejscowionych w obrębie twarzy i szyi, gdzie stosowanie miejscowych GKS powodowało liczne działania niepożądane. Przeprowadzono wiele badań wielośrodkowych, krótko- i długoterminowych u chorych na AZS, zarówno wśród osób dorosłych, jak i dzieci, w których obserwowano szybkie ustępowanie stanu zapalnego i zmniejszenie uczucia świądu po zastosowaniu takrolimusu [4–8]. W ostatnim czasie pojawia się coraz więcej prac dotyczących terapii proaktywnej u pacjentów z rozpoznaniem AZS. Badanie przeprowadzone przez Reitamo i wsp. wykazało dobre efekty po zastosowaniu takrolimusu 2 razy w tygodniu na skórę po ustąpieniu aktywnych zmian chorobowych [9]. Udowodniono, że długoterminowe stosowanie takrolimusu w postaci maści, nawet w niewielkich dawkach, może zapobiec nawrotom choroby i jednocześnie wpływa na poprawę jakości życia pacjentów, a także w znaczący sposób zmniejsza koszty leczenia. Wybitna miejscowa skuteczność w leczeniu AZS skłoniła do podjęcia prób zastosowania preparatu w terapii innych schorzeń dermatologicznych.

Mechanizm działania takrolimusu

Takrolimus należy do grupy makrolidów, które wywierają działanie poprzez hamowanie aktywacji kalcyneuryny

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Wojciech Silny, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań, tel. +48 61 869 12 85, e-mail: wsilny@ump.edu.pl

ny. Podczas prezentacji antygeny limfocytom T dochodzi do wzrostu stężenia jonów wapnia oraz indukcji syntezy cytoplazmatycznego fragmentu jądrowego czynnika pobudzonych limfocytów (*nuclear factor of activated lymphocytes* – NFAT). Jony wapnia wiążą się z kalmoduliną. Kompleks ten aktywuje kalcyneurynę, która powoduje defosforylację cytoplazmatycznego fragmentu NFAT. Prowadzi to do jego przeniknięcia do jądra komórkowego i połączenia z fragmentem jądrowym NFAT. Kompleks ten poprzez wpływ na fragmenty promocyjne wielu genów umożliwia transkrypcję prozapalnych cytokin, takich jak: interleukina 2 (IL-2), IL-3, INF- γ , TGF- β , i zwiększenia ekspresji receptorów, takich jak receptor dla IL-2. Opisujący mechanizm aktywacji dotyczy limfocytów, komórek tucznych i neutrofilii. Działanie takrolimusu polega na łączeniu się z cytoplazmatycznym białkiem – makrofiliną 12, zwaną także FKBP (*FK binding protein*). Powstaje kompleks, który blokuje kalcyneurynę, co uniemożliwia defosforylację cytoplazmatycznego fragmentu NFAT i hamuje dalsze etapy aktywacji limfocytów. W efekcie nie dochodzi do transkrypcji mRNA dla cytokin prozapalnych. Siła wiązania takrolimusu z FKBP jest około trzykrotnie większa od pimekrolimusu [10, 11] (ryc. 1).

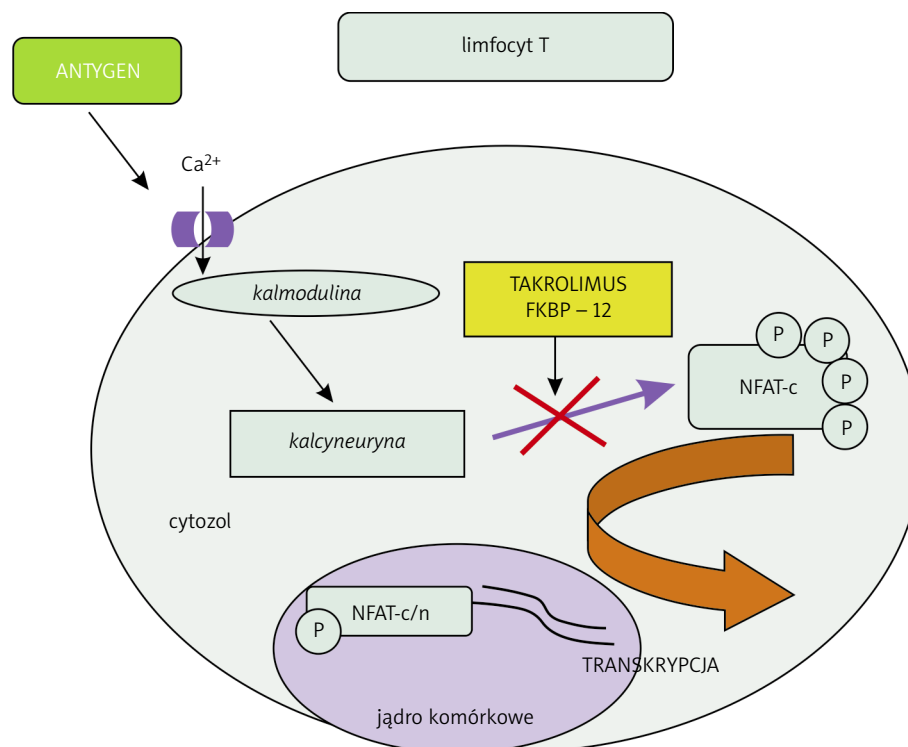
Są to uczucie świądu i pieczenia. Dolegliwości są przejściowe i zmniejszają się w miarę kontynuacji stosowania preparatu. Badania nie wykazały zwiększonej częstości występowania zakażeń bakteryjnych, wirusowych czy grzybiczych podczas stosowania takrolimusu [12]. Nie wykazano wpływu takrolimusu na hamowanie skórnej odpowiedzi immunologicznej [4]. W 2006 r. *Food and Drug Administration* (FDA) przyjęła uzupełnioną informację o lekach z grupy inhibitorów kalcyneuryny, dotyczącą możliwego, ale nie pewnego ryzyka rozwoju raka i chłoniaka skóry. Większość dermatologicznych towarzystw naukowych uznało jednak, że obawy FDA są bezpodstawne i nie zostały poparte odpowiednimi dowodami klinicznymi [13]. Istnieją pojedyncze doniesienia o rozpoznaniu wyprysku opryszczkowego Kaposiego u dziecka z AZS w trakcie leczenia innym inhibitorem kalcyneuryny – pimekrolimusem [14]. Niemniej należy pamiętać, że takrolimus nie jest światłouczulający, kojarzenie aplikacji preparatów takrolimusu i ekspozycji na UV nie jest zalecane. Takrolimus nie hamuje syntezy kolagenu, nie powoduje ścieńczenia naskórki, nie uszkadza bariery skórnej. Może być bezpiecznie stosowany przez wiele miesięcy, również na okolice twarzy i szyi, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [15].

Działania niepożądane takrolimusu

Działania niepożądane dotyczą najczęściej reakcji występujących bezpośrednio po miejscowej aplikacji leku.

Zastosowanie takrolimusu

Skuteczność takrolimusu w leczeniu AZS jest powszechnie znana i potwierdzona wieloma badaniami.



Ryc. 1. Schemat działania takrolimusu

Preparat może być stosowany u pacjentów w zastępstwie średniej mocy GKS. Efekty leczenia zmian skórnych w przebiegu AZS skłoniły lekarzy do podjęcia prób zastosowania leku w innych chorobach dermatologicznych, w których również obserwuje się tło zapalne powstawania zmian.

Pierwsze badanie dotyczące zastosowania takrolimusu w terapii **łuszczycy pospolitej** pochodzi z 1998 r. Takrolimus stosowano raz na dobę w stężeniu 0,03%. Jako kontroli użyto kalcyotropolu 0,005%, który był stosowany 2 razy dziennie. Trzecią grupę stanowiły osoby, które stosowały placebo. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy skutecznością takrolimusu a placebo. Należy podkreślić, że takrolimus był stosowany raz dziennie w niskim stężeniu – 0,03% [16]. Rok później przeprowadzono badanie u 16 chorych na łuszczycę pospolitą. Porównano skuteczność takrolimusu, kalcyotropolu oraz betametazonu. Takrolimus był stosowany na okolice skóry uprzednio poddanej terapii środkiem zwiększającym penetrację leku. W efekcie uzyskano znaczne zmniejszenie zmian rumieniowych i naciekowych [17]. Kolejne badania wykazały znaczną skuteczność takrolimusu w leczeniu zmian łuszczycowych zlokalizowanych w obrębie twarzy i okolic wyprzeniowych [18–22]. W 2009 r. przedstawiono konsensus Amerykańskiej Fundacji Leczenia Łuszczycy, rekomendując takrolimus jako preparat do stosowania długoterminowego w przypadku łuszczycy odwróconej [23].

Kolejną chorobą dermatologiczną, w której podjęto próbę leczenia takrolimusem, jest **łojotokowe zapalenie skóry**. Uzyskano znaczną poprawę stanu dermatologicznego lub całkowite ustąpienie zmian [24, 25]. W 2007 r. opublikowano badania z Kliniki Dermatologii w Katowicach. Takrolimus stosowano w postaci 0,1% maści 2 razy dziennie, maksymalnie przez miesiąc, w zależności od poprawy klinicznej. Pełne ustąpienie zmian uzyskano u wszystkich badanych pacjentów [26]. Pozytywny efekt działania takrolimusu w łojotokowym zapaleniu skóry wynika nie tylko z jego działania przeciwzapalnego, ale także przeciwgrzybicznego w odniesieniu do *Malessezia furfur* [27].

Takrolimus okazał się skuteczny również w terapii **liszaja płaskiego** (LP). Znanych jest kilka badań, które wykazały dużą skuteczność takrolimusu w leczeniu zmian nadżerkowych zlokalizowanych w obrębie śluzówek jamy ustnej [28–30]. Miejscowa terapia przyniosła zdecydowaną poprawę lub całkowite ustąpienie zmian. Preparat okazał się skuteczny również w przypadku zmian o charakterze LP w okolicach anogenitalnych [31, 32]. Równie zadowalające efekty uzyskano, badając wpływ takrolimusu na zmiany śluzówkowe w przebiegu **liszaja twardzinowego** (*lichen sclerosus* – LS) [33]. Należy podkreślić, że pod wpływem takrolimusu ustępowały również dolegliwości o charakterze pieczenia i świądu [34].

Pierwsze doniesienie na temat dobrych efektów terapii przy użyciu takrolimusu w **bielactwie** pochodzi z 2002 r.

Dotyczy przypadkowej obserwacji pacjenta z AZS i bielactwem nabytym. Takrolimus stosowany miejscowo z powodu AZS spowodował repigmentację ognisk bielactwych [35]. Kolejne badania dotyczyły już zaplanowanych terapii bielactwa takrolimusem [36–38]. Ciekawe obserwacje poczyniono w 2003 r., porównując skuteczność takrolimusu i klobetazolu. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła repigmentacja, był wyższy w przypadku GKS, jednak dwumiesięczna terapia klobetazolem spowodowała wystąpienie działań niepożądanych w postaci teleangiektazji i zaniku skóry, podczas gdy po aplikacji takrolimusu obserwowano jedynie uczucie pieczenia w obrębie leczonej powierzchni [39]. Potwierdza to dużą skuteczność i wysoki profil bezpieczeństwa inhibitorów kalcyneuryny w porównaniu z miejscowymi GKS. Znane są również badania dotyczące leczenia skojarzonego takrolimusem z naświetlaniami wąskozakresowym pasmem UVB. Po kilkumiesięcznej skojarzonej terapii uzyskano znaczną poprawę [40, 41]. Dobre wyniki leczenia skojarzonego zaobserwowano również przy użyciu lasera ekscymerowego [42].

Korzystne efekty leczenia 0,1% takrolimusem zanotowano w przypadku **twardziny ograniczonej**. Należy podkreślić, że lepsze wyniki przyniosło zastosowanie takrolimusu jako preparatu pod opatrunek okluzyjny. U osób z wywiadem wieloletnim obserwowano częściowe zmniejszenie stwardnień, natomiast u pacjentów chorujących kilka miesięcy obserwowano ustąpienie zmian [43, 44]. Doniesienia na temat wykorzystania takrolimusu w terapii różnych odmian łysienia sięgają 1995 r., kiedy to zaobserwowano całkowity odrost włosów u pacjenta po przeszczepie wątroby stosującego takrolimus ogólnie [45]. Kolejne badania dotyczyły już leczenia ukierunkowanego na łysienie plackowate lub całkowite. W większości przypadków obserwowano częściowy odrost włosów w wyniku miejscowego zastosowania takrolimusu [46–48]. W 2009 r. porównano skuteczność takrolimusu i betametazonu. U większości pacjentów lepsze efekty obserwowano po zastosowaniu GKS [49]. Leczenie łysienia wymaga od pacjenta samodyscypliny oraz cierpliwości, ponieważ terapia jest długotrwała. Efekty widoczne są po kilkunastotygodniowej terapii.

Wyprysk jest jedną z najczęściej spotykanych jednostek dermatologicznych, w której niejednokrotnie spotykamy się z problemami terapeutycznymi. Znanych jest kilka badań potwierdzających skuteczność 0,1% takrolimusu w terapii wyprysku podudzi i *contact dermatitis* [50, 51]. Niemieccy badacze zastosowali omawiany preparat u pacjentów ze zmianami wypryskowatymi zlokalizowanymi w okolicy anogenitalnej, uzyskując poprawę stanu dermatologicznego przy aplikacji leku dwukrotnie w ciągu dnia [52]. Leczenie to okazało się bezpieczne, pozbawione działań niepożądanych, które towarzyszą stosowaniu preparatów steroidowych.

Zmiany skórne występujące w przebiegu **tocznia rumieniowatego** w różnych jego odmianach (układowy

toczeń rumieniowaty, podostra skórna postać tocznia rumieniowatego, ogniskowa postać tocznia rumieniowatego) często zmuszają lekarzy do miejscowego zastosowania GKS, nawet na takie okolice ciała, jak twarz, szyja, dekolt. Leczenie jest długotrwałe i niepozbawione efektów ubocznych. Badania nad użyciem takrolimusu w tych dermatozach przyniosły pozytywne wyniki i obecnie uznaje się stosowanie omawianego inhibitora kalcyneuryny za alternatywną metodę leczenia [53–57].

Opinie na temat leczenia **trądziku różowatego** (*rosacea*) przy użyciu takrolimusu w postaci maści są niejednoznaczne. W 2003 r. opublikowano wyniki skojarzonej terapii zmian o typie *rosacea* indukowanych użyciem steroidów. Połączono zastosowanie doustnych tetracyklin i takrolimusu, uzyskując poprawę stanu dermatologicznego [58]. Kolejne badanie wykazało zmniejszenie zmian rumieniowych, bez redukcji zmian grudkowo-krostkowych [59]. Podaje się również wpływ działania immunosupresyjnego takrolimusu na namnażanie się *Demodex folliculorum* [60]. W bieżącym roku opublikowano opis trzech przypadków dotyczących chorych, którzy stosowali miejscowo takrolimus ze względu na zapalenie skóry twarzy. U trzech osób zaobserwowano pojawienie się zmian o typie trądziku różowatego [61].

Istnieją również doniesienia na temat miejscowej terapii takrolimusem **chorób pęcherzowych**. Należy podkreślić, że dobre efekty uzyskiwano po zastosowaniu takrolimusu w postaci 0,03% maści aplikowanej dospójówkowo w przebiegu **pęcherzycy zwykłej** [62] oraz w postaci 0,03% zawiesiny do płukania w przypadku zmian zlokalizowanych w obrębie śluzówek jamy ustnej [63]. Publikacje dotyczące terapii **pemfigoidu** przy użyciu takrolimusu również potwierdzają skuteczność tego leku [64, 65]. Pierwsze doniesienie na temat skuteczności takrolimusu w leczeniu **piodermii zgorzelinowej** pochodzi z 1991 r. Lek podawano ogólnie, uzyskując korzystne efekty, przy braku poprawy po zastosowaniu innych metod [66]. Wyniki leczenia 0,1% maścią również są zadowalające. Najwięcej badań dotyczą terapii skojarzonej z ogólną kortykosteroidoterapią [67, 68]. Zastosowanie takrolimusu jest bardzo pomocne w zmniejszaniu objawów subiektywnych, zwłaszcza świądu, w dermatozach, w których występuje ten objaw [69]. Schorzeniami dermatologicznymi, w których takrolimus okazał się skuteczną metodą terapii, są **ziarniniak obrączkowy, sarkoidoza, nietrzymanie barwnika, łupież biały, obumieranie tłuszczowe, keloidy, angiolymphoid, owrzodzenia żyłne**, jednak dostępne są pojedyncze doniesienia na ten temat. Konieczne jest przeprowadzenie kolejnych badań. W każdym przypadku obserwowano poprawę stanu dermatologicznego.

Podsumowując, należy podkreślić, że takrolimus znajduje zastosowanie w terapii wielu chorób dermatologicznych. Pozwala na eliminację lub częściowe zastąpienie miejscowej kortykosteroidoterapii, zwłaszcza w takich okolicach, jak twarz, szyja, krocze. Na podstawie przeprowadzonego przeglądu piśmiennictwa można stwier-

dzić, że takrolimus jest lekiem bezpiecznym, jednak konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań potwierdzających skuteczność preparatu w innych niż opisane jednostkach chorobowych.

Piśmiennictwo

1. Drake LA, Dinehart SM., Farmer ER, et al. Guidelines for care for the use of topical glucocorticoids. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 615-9.
2. Kino T, Hatanaka H, Hashimoto M, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot* 1987; 40: 1256-65.
3. Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, et al. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994; 24, 344: 883.
4. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch dermatol* 2000; 136: 999-1006.
5. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, et al. 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: 637-44.
6. Kang S, Lucky AW, Pariser D, et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S58-64.
7. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, et al. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S47-57.
8. 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: 1184-6.
9. Reitamo S, Allsopp R. Treatment with twice-weekly tacrolimus ointment in patients with moderate to severe atopic dermatitis: results from two randomized, multicentre, comparative studies. *J Dermatolog Treat* 2010; 21: 34-44.
10. Bochelen D, Rudin M, Sauter A. Calcineurin inhibitors FK506 and SDZ ASM 981 alleviate the outcome of focal cerebral ischemic/reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 653-9.
11. Czarnecka-Operacz M, Silny W. Nowe leki w miejscowej terapii atopowego zapalenia skóry. *Pol Merk Lek* 2003; 84: 682-4.
12. Fleischer AB, 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: 562-70.
13. 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 Venerol* 2005; 19: 663-71.
14. Lesiak A, Kopeć A, Chruściel A, et al. Wyprysk opryszczkowy Kaposiego u dziecka z atopowym zapaleniem skóry w trakcie leczenia pimekrolimusem (1% krem). *Post Dermatol Alergol* 2010; 2: 135-9.
15. Nowicki R. Co nowego w leczeniu atopowego zapalenia skóry? *Post Dermatol Alergol* 2009; 5: 350-3.
16. Zonneveld IM, Rubins A, Jabłońska S, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1101-2.
17. Remiz A, Reitamo S, Erkkö P, et al. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 1999; 141: 101-7.

18. Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 564-8.
19. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 723-30.
20. Ezquerro GM, Sanchez R, Herrera Acosta E, et al. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corpolar plaques. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 334.
21. Brune A, Miller DW, Lin P et al. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 76-80.
22. Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(-1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1005-12.
23. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 643-59.
24. Braza TJ, DiCarlo JB, Soon SL, et al. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1242-4.
25. Meshkinpour A, Sun J, Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 145-7.
26. Kamińska-Winciorek G, Brzezińska-Wcisło L. Miejscowe stosowanie takrolimusu jako alternatywna terapia łojotokowego zapalenia skóry – badanie pilotażowe. *Post Dermatol Algol* 2007; 5: 211-4.
27. Nagagawa H, Etoh T, Dakota Y, et al. Tacrolimus has antifungal activities against *Malassezia furfur* isolated from healthy adults and patients with atopic dermatitis. *Clin Drug Invest* 1996; 12: 245-50.
28. Vente C, Reich K, Rupprecht R, et al. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999; 140: 338-42.
29. Rozycki TW, Rogers RS, Pittelkow MR, et al. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 27-34.
30. Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, et al. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 35-41.
31. Kirtschig G, Van Der Meulen AJ, Ion Lipan JW, et al. successful treatment of erosive vulvovaginal lichen planus with topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2002; 147: 625-6.
32. Watsky K. Erosive perianal lichen planus responsive to tacrolimus. *Int J Dermatol* 2003; 42: 217-8.
33. Virgili A, Lauriola MM, Mantovani L, et al. Vulvar lichen sclerosis: 11 women treated with tacrolimus 0,1 % ointment. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 69-72.
34. Wolska H, Błaszczuk M. Takrolimus i pimekrolimus w dermatologii. Cz. II. Leczenie innych niż AZS chorób skóry. *Przeegl Dermatol* 2004; 91: 371-82.
35. Smith DA, Tofte SJ, Hanifin JM. Repigmentation of vitiligo with topical tacrolimus. *Dermatology* 2002; 205: 301-3.
36. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 789-91.
37. Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003; 139: 571-4.
38. Tanghetti EA. Tacrolimus ointment 0.1% produces repigmentation in patients with vitiligo: results of a prospective patient series. *Cutis* 2003; 71: 158-62.
39. Lepe V, Moncada B, Castaneda-Cazares JP, et al. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003; 139: 581-5.
40. Castendo-Cazares JP, Lepe V, Moncada B. Repigmentation of chronic vitiligo lesions by following tacrolimus plus ultraviolet-B-narrow-band. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 35-6.
41. Baldo A, Casula L, Prizio E, et al. Topical tacrolimus and vitiligo: our experience in sixty cases. *Gital Dermatol Venereol* 2007; 142: 621-5.
42. Kawalek AZ, Spencer JM, Phelps RG. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg* 2004; 30: 130-5.
43. Mancuso G, Berdondini RM. Topical Tacrolimus in the treatment of localized scleroderma. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 590-2.
44. Mancuso G, Berdondini RM. Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol* 2005; 152: 180-2.
45. Rodriguez Rilo HL, Subbotin VM, Selby RR, Thomson AW. Rapid hair regrowth in refractory alopecia universalis associated with autoimmune disease following liver transplantation and tacrolimus (FK506) therapy. *Transplantation* 1995; 59: 1350-3.
46. Thiers BH. Topical tacrolimus: treatment failure in a patient with alopecia areata. *Arch Dermatol* 2000; 136: 124.
47. Feldmann KA, Kunte C, Wollenberg A, et al. Is topical tacrolimus effective in alopecia areata universalis? *Br J Dermatol* 2002; 147: 1031-2.
48. Thomas J. A study of topical tacrolimus in alopecia areata in children. *International Congress of Dermatology, Prague* 2009.
49. Saleem A, Khan M, Mashori GR, et al. Comparison of effectiveness of topical tacrolimus and betamethasone with soft paraffin in the treatment of patchy alopecia areata. *Pak J Med Sci* 2009; 25: 833-6.
50. Dissemond J, Knab J, Lehnen M, et al. Successful treatment of stasis dermatitis with topical tacrolimus. *Vasa* 2004; 33: 260-2.
51. Schliemann S, Kelterer D, Bauer A, et al. Tacrolimus ointment in the treatment of occupationally induced chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 299-306.
52. Schaubert J, Weisenseel P, Ruzicka T. Topical treatment of perianal eczema with tacrolimus 0.1%. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1384-6.
53. Bohm M, Gaubitz M, Luger TA, et al. Topical tacrolimus as a therapeutic adjunct in patients with cutaneous lupus erythematosus. A report of three cases. *Dermatology* 2003; 207: 381-5.
54. Lampropoulos CE, Sangle S, Harrison P, et al. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. *Rheumatology* 2004; 43: 1383-5.
55. Sugano M, Shintani Y, Kobayashi K, et al. Successful treatment with topical tacrolimus in four cases of discoid lupus erythematosus. *J Dermatol* 2003; 33: 887-91.
56. Bansal Ch, Ross AS, Cusack CA. Chronic cutaneous lupus in childhood: a report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008; 47: 525-6.

57. Wons A, Haust M, Schneider SW, et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus – a multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of 30 patients. Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Paris 2008.
58. Pabby A, KP An, Laws RA. Combination therapy of tetracycline and tacrolimus resulting in rapid resolution of steroid-induced periocular rosacea. *Cutis* 2003; 72: 141-2.
59. Bamford JT, Elliott BA, Haller IV. Tacrolimus effect on rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 107-8.
60. Antille Ch, Saurat JH, Lubbe J. Induction of rosaceaiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2004; 140: 457-60.
61. Fujiwara S, Okubo Y, Irisawa R, et al. Rosaceaiform dermatitis associated with topical tacrolimus treatment. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 1050-2.
62. Hall VC, Liesegang TJ, Kostick DA, et al. Ocular mucous membrane pemphigoid and ocular pemphigus vulgaris treated topically with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1083-4.
63. Vecchietti G, Kerl K, Hugli A, et al. Topical tacrolimus (FK506) for relapsing erosive stomatitis in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2003; 148: 833-4.
64. Gunther C, Wozel G, Meurer M, et al. Topical tacrolimus treatment for cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 325-6.
65. Calcaterra R, Carducci M, Franco G, et al. Topical tacrolimus treatment for localized pretibial bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 177-9.
66. Abu-Elmagd K, Jegasothy BV, Ackerman CD, et al. Efficacy of FK506 in the treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Transplan Proc* 1991; 23: 3328-9.
67. Reich K, Vente C, Neumann C. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 1998; 139: 755-7.
68. Chandrasekhara PKS, Jayachadran NV, Thomas J, et al. Successful treatment of pyoderma gangrenosum associated with juvenile idiopathic arthritis with a combination of topical tacrolimus and oral prednisolone. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 489-90.
69. Stander S, Schurmeyer-Horst F, Luger TA, et al. Treatment of pruritic diseases with topical calcineurin inhibitors. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2: 213-8.