

Skuteczność i bezpieczeństwo miejscowych inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu atopowego zapalenia skóry

Efficacy and safety of topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis

Wojciech Silny, Magdalena Czarnecka-Operacz

Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Wojciech Silny

Przeł Dermatol 2009, 96, 99–103

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

atopowe zapalenie skóry, inhibitory kalcyneuryny, takrolimus, pimekrolimus.

KEY WORDS:

atopic dermatitis, calcineurin inhibitors, tacrolimus, pimecrolimus.

W pracy przedstawiono nowe możliwości miejscowego leczenia atopowego zapalenia skóry (AZS) za pomocą inhibitorów kalcyneuryny. Cyklosporyny A (CsA), ze względu na dużą masę cząsteczkową, nie stosuje się w leczeniu miejscowym zmian skórnych w AZS, jednak miejscowo może być podawana w postaci płynnej do worka spojówkowego czy też do płukania jamy ustnej. Takrolimus 0,03 i 0,1% w maści, jak również pimekrolimus w kremie są z powodzeniem aplikowane w leczeniu zmian skórnych u chorych na AZS. Autorzy uważają, że inhibitory kalcyneuryny są skutecznymi miejscowymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i mogą być stosowane u chorych na AZS we wszystkich przedziałach wiekowych. Stosuje się je w leczeniu ostrego i przewlekłego stanu zapalnego skóry, w obrębie wszystkich okolic ciała, w tym twarzy i szyi. Jak wykazały wyniki badań Reitamo, w przypadku takrolimusu po ustąpieniu stanu zapalnego skóry należy rozważyć jego profilaktyczne zastosowanie 2–3 razy w tygodniu w miejscach wcześniej zajętych procesem chorobowym. W pracy przedstawiono ponadto obecne stanowisko specjalistów dotyczące działań niepożądanych i bezpieczeństwa inhibitorów kalcyneuryny w leczeniu chorych na AZS. Autorzy uważają, że inhibitory kalcyneuryny są bezpiecznymi i skutecznymi lekami w terapii zmian skórnych u chorych na AZS.

ABSTRACT

This paper presents new therapeutic approaches in atopic dermatitis (AD) in terms of topical treatment with calcineurin inhibitors. Cyclosporin A due to its high molecular weight is not used in the topical therapy of AD. However, as a solution it has been introduced to ophthalmology and also it has been successfully used for the treatment of various disorders within mucous membranes of the oral cavity. Tacrolimus ointment 0.03 and 0.1% as well as pimecrolimus are effective topical therapeutic agents in the treatment of inflammatory skin lesions in AD. In our opinion topical calcineurin inhibitors may be successfully used in all age groups of AD patients, in both the acute and chronic stage of the disease and within all body regions including the face and neck. Studies performed by Reitamo have demonstrated that twice or three times weekly proactive application of tacrolimus is sufficient to control the occurrence of flares in AD patients. These results are strong evidence of a novel management option for patients suffering from this disease. We have also presented the updated opinion of specialists concerning adverse effects and safety of topical treatment of AD patients with calcineurin inhibitors. According to our knowledge and personal experience this group of topical agents seems to be safe and effective in case of patients suffering from AD.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Katedra i Klinika Dermatologii
Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego,
ul. Przybyszewskiego 49,
60-355 Poznań

WPROWADZENIE

Atopowe zapalenie skóry (AZS) należy do przewlekłych i nawrotowych dermatoz najczęściej występujących u dzieci i młodzieży. Głównym objawem podmiotowym AZS jest świąd skóry, a przedmiotowym – stan zapalny skóry o obrazie wyprysku ograniczonego, względnie uogólnionego, zajmującego czasem nawet całą powierzchnię skóry. Atopowe zapalenie skóry jest schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, jednak zarówno na jego wystąpienie, jak i przebieg ma wpływ wiele zróżnicowanych czynników środowiskowych, do których zalicza się przede wszystkim: zanieczyszczenie środowiska, alergeny powietrzno pochodne, klimat, czynniki psychiczne i inne. Dokładny patomechanizm AZS nie został całkowicie wyjaśniony, ale uważa się, że do rozwoju zmian skórnych prowadzą: zaburzenia immunologiczne typu humoralnego i komórkowego, defekty bariery naskórkowej uwarunkowane w mniejszym lub większym stopniu genetycznie (np. defekt filagryny), zaburzenia endokrynologiczne, nieprawidłowości w produkcji nienasyconych kwasów tłuszczowych itp.

W leczeniu AZS stosuje się: profilaktykę, leczenie ogólne i miejscowe. W terapii miejscowej główną rolę obok emolientów i kortykosteroidów odgrywają inhibitory kalcyneuryny. Historia inhibitorów kalcyneuryny wiąże się z poszukiwaniem leków immunosupresyjnych w transplantologii, które te leki mogłyby hamować reakcję immunologiczną skierowaną przeciwko przeszczepionemu narządowi. Poszukiwania powyższych leków prowadzi się od około 50 lat, a pierwszym odkrytym inhibitorem kalcyneuryny była cyklosporyna A (CsA). Wprowadzenie tego leku do transplantologii umożliwiło przeszczepianie nerek, wątroby, płuc i serca. Przeżycie osób z przeszczepionymi organami znacznie wzrosło, ale okazało się, że lek ten nie jest pozbawiony działań ubocznych. Kolejnym postępowaniem w leczeniu immunosupresyjnym było wprowadzenie takrolimusu do transplantologii jako alternatywy dla CsA. Obecnie takrolimus jest podstawowym lekiem zalecanym w przypadku osób po przeszczepie narządów. Podczas podawania CsA, a następnie takrolimusu okazało się, że chorzy cierpiący na rozmaite dermatozy (łuszczyca, AZS itp.) uzyskiwali poprawę stanu klinicznego skóry. Od tego czasu inhibitory kalcyneuryny są powszechnie stosowane w lecznictwie dermatologicznym. Kolejnym preparatem wynalezionym w ramach ukierunkowanych już badań poszukiwawczych do zastosowania w leczeniu różnych dermatoz zapalnych był pimekrolimus. W niniejszej pracy omówiono możliwości miejscowego zastosowania inhibitorów kalcyneuryny w terapii AZS.

MECHANIZM DZIAŁANIA INHIBITORÓW KALCYNEURYNY

Mechanizm działania CsA, takrolimusu oraz pimekrolimusu jest identyczny i polega na hamowaniu akty-

wacji kalcyneuryny. W trakcie prezentacji antygeny limfocytom T dochodzi do zwiększenia stężenia jonów wapnia w cytoplazmie komórki. Jony wapnia wiążą się z kalmoduliną, która aktywuje kalcyneurynę. Ta z kolei po połączeniu z fragmentem cytoplazmatycznym tzw. czynnika aktywującego limfocyty (ang. *nuclear factor of activated lymphocytes* – NFAT) przenika do jądra, gdzie łączy się z odpowiednikami jądrowymi NFAT. Powyższy kompleks odpowiedzialny jest w jądrze komórki za transkrypcję cytokin prozapalnych, takich jak: interleukiny 2, 3, 4, 5 (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5), czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumour necrosis factor α* – TNF- α), transformujący czynnik wzrostu β (ang. *transforming growth factor β* – TGF- β), czynnik pobudzający kolonie granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte monocyte colony stimulating factor* – GM-CSF) itp. Ten cały ciąg zdarzeń prowadzących do wzmożonej produkcji cytokin prozapalnych hamowany jest przez CsA, takrolimus i pimekrolimus wskutek łączenia się ich z makrofiliną oraz blokowania aktywacji kalcyneuryny. W efekcie takiego działania leków dochodzi do inaktywacji fragmentu cytoplazmatycznego NFAT, hamowania proliferacji limfocytów w fazie G₀–G₁ i w konsekwencji – jak już wspomniano – blokowania produkcji cytokin prozapalnych.

SKUTECZNOŚĆ MIEJSCOWYCH INHIBITORÓW KALCYNEURYNY W LECZENIU CHORYCH NA ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

Cyklosporyna A podawana ogólnie znalazła szerokie zastosowanie w dermatologii, szczególnie w leczeniu łuszczyca, AZS, *pyoderma gangrenosum* i innych. Próby miejscowego stosowania CsA w obrębie skóry zakończyły się jednak niepowodzeniem, ponieważ jej masa cząsteczkowa jest na tyle duża (ok. 1200 Da), że nie pozwala jej przeniknąć do głębszych przestrzeni międzykomórkowych naskórka [1]. Miejscowo CsA stosuje się natomiast z powodzeniem w postaci kropli do worka spojówkowego u chorych na zapalenie spojówek [2]. Również w postaci płynnej CsA wykorzystuje się do płukania jamy ustnej u chorych na pęcherzycę zwykłą [3]. Skuteczność CsA w leczeniu zmian na śluzówkach tłumaczy się jej lepszą dostępnością do komórek nabłonka.

Takrolimus został wyizolowany w połowie lat 80. XX w. przez naukowców japońskich z grzybów *Streptomyces tsukubaensis*. Jak już wspomniano, takrolimus stosuje się do dziś z powodzeniem w transplantologii, natomiast doniesienia o jego skuteczności w leczeniu ogólnym różnych dermatoz, chociaż są bardzo zachęcające, to jednak tylko pojedyncze. Być może niewielka liczba publikacji o skuteczności takrolimusu w leczeniu ogólnym wynika z jego wysokiej ceny lub dobrych efektów leczniczych przy stosowaniu miejscowym wspomnianego leku. Takrolimus ze względu na małe rozmiary cząsteczki może z łatwością penetrować do skóry

i w odróżnieniu od glikokortykosteroidów nie wpływa na włókna kolagenowe i nie powoduje scieżnienia oraz zaniku skóry. Może być bezpiecznie stosowany na skórę twarzy i szyi oraz innych okolic ciała. Nie powoduje też innych działań niepożądanych, które mogą występować po miejscowej aplikacji glikokortykosteroidów. Wchłanianie takrolimusu przez skórę do ustroju jest minimalne [4, 5] i nie ma dowodów na jego kumulację w organizmie. Uważa się obecnie, że takrolimus w maści może być bezpiecznie stosowany w leczeniu przewlekłym i na rozległe powierzchnie skóry objęte procesem chorobowym.

Pierwsze badania na temat skuteczności takrolimusu w leczeniu miejscowym AZS pojawiły się przed 15 laty [6]. Na podstawie przeprowadzonych badań w warunkach otwartych i kontrolowanych *placebo* wykazano zdecydowaną kliniczną skuteczność takrolimusu (0,03 i 0,1-procentowego w maści) w leczeniu chorych na AZS [7]. Następnie przystąpiono do krótkoterminowych i długoterminowych badań nad jego skutecznością. Wyniki wielośrodkowego badania krótkoterminowego prowadzonego przez 3 tygodnie wykazały skuteczność leczniczą takrolimusu u 215 chorych na AZS [8]. W badaniach długoterminowych odnotowano również skuteczność leczniczą takrolimusu w tej chorobie. Reitamo i wsp. w 2004 r. wykazali, że takrolimus 0,03-procentowy w maści stosowany raz lub 2 razy na dobę jest skuteczniejszy niż 1-procentowy octan hydrokortyzonu w grupie obejmującej 624 dzieci chorych na AZS o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu [9]. W 2005 r. Paller i wsp. przeprowadzili również badania porównawcze skuteczności takrolimusu i pimekrolimusu u dzieci i dorosłych chorych na AZS [10]. Badania te prowadzono u 1065 pacjentów w trzech wielośrodkowych pojedynczo zaślepionych badaniach z randomizacją, trwających 6 tygodni. W ich wyniku stwierdzono, że w ocenie EASI takrolimus był znacznie bardziej skuteczny niż pimekrolimus zarówno u dzieci, jak i dorosłych chorych na ciężkie lub umiarkowane AZS. Wykazano ponadto, że w przypadku takrolimusu początek działania występował wcześniej w porównaniu z pimekrolimusem.

W 2007 r. Remitz i wsp. w 466-osobowej grupie dzieci w wieku 2–15 lat wykazali skuteczność takrolimusu w 30-miesięcznej obserwacji leczenia AZS [11]. Podobne zadowalające wyniki uzyskali inni autorzy [12]. Nowe możliwości miejscowego stosowania takrolimusu w leczeniu AZS przedstawili Reitamo i wsp. [13]. Opublikowali oni w 2008 r. wyniki 4-letniego wielośrodkowego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo takrolimusu w grupie 782 pacjentów chorych na AZS w wieku 2–72 lat. Leczenie prowadzono do momentu całkowitego ustąpienia zmian skórnych i świądu, po czym powracano do terapii w przypadku pojawienia się nawrotu choroby. Po 4 tygodniach leczenia 60% pacjentów lub opiekunów oceniało stan kliniczny jako bardzo dobry lub idealny. W końcowym etapie leczenia zado-

wolenie z prowadzonej terapii okazało 75% uczestników badania. Reitamo i wsp. proponują chorym na AZS leczenie takrolimusem do momentu cofnięcia stanu zapalnego skóry, a następnie jego profilaktyczne stosowanie 2–3 razy w tygodniu w obrębie skóry wcześniej zajętej procesem zapalnym [13].

Podsumowując, można stwierdzić, że takrolimus jest skutecznym miejscowym niesteroidowym lekiem o silnym działaniu przeciwzapalnym i może być stosowany w leczeniu ostrego i przewlekłego stanu zapalnego skóry u chorych na AZS w obrębie wszystkich okolic ciała, w tym również twarzy. Po ustąpieniu stanu zapalnego skóry w wyniku leczenia takrolimusem należy rozważyć jego profilaktyczne zastosowanie 2–3 razy w tygodniu w miejscach wcześniej objętych procesem chorobowym.

Wynalezienie **pimekrolimusu** jest efektem wieloletnich poszukiwań w laboratoriach Novartis, jak też intensywnych badań nad innymi pochodnymi askomycyny, o działaniu podobnym do takrolimusu. Przebadało kilkadziesiąt pochodnych askomycyny i wyizolowano ze *Streptomyces hygroscopicus* związek, który wykazywał skuteczność przeciwzapalną i dobry profil bezpieczeństwa. Pierwsze badania nad skutecznością pimekrolimusu w leczeniu chorych na AZS przeprowadzono przed 10 laty. Odnotowano w nich znaczną poprawę stanu zapalnego skóry (75%) u chorych na AZS, którym aplikowano 1-procentowy pimekrolimus w postaci kremu 2 razy dziennie przez 3 tygodnie [14]. W następnych latach 1-procentowy pimekrolimus w kremie był przedmiotem wielu badań w odniesieniu do jego skuteczności i tolerancji oraz bezpieczeństwa u chorych na AZS. Wahn i wsp. przeprowadzili badanie w grupie 713 dzieci chorych na AZS, w wieku 2–17 lat [15]. Celem tej pracy było porównanie skuteczności pimekrolimusu z klasycznymi metodami miejscowymi (glikokortykosteroidy, emolienty) przez 12 miesięcy w warunkach podwójnie ślepej próby. Ocenę kliniczną przeprowadzono po 6 i 12 miesiącach leczenia, ponadto monitorowano bezpieczeństwo i tolerancję stosowanych preparatów. W wyniku przeprowadzonych badań zarówno po 6, jak i 12 miesiącach wykazano poprawę stanu klinicznego chorych leczonych pimekrolimusem, co stanowiło podstawę do sformułowania wniosku, że lek ten umożliwia lepszą kontrolę procesu chorobowego. Następna praca dotyczyła 251 niemowląt w wieku 3–23 miesięcy, u których stosowano 1-procentowy pimekrolimus w kremie w warunkach podwójnie ślepej próby [16]. Pimekrolimus istotnie zmniejszał częstość zaostrzeń stanu zapalnego skóry w porównaniu z grupą kontrolną oraz okazał się bardziej skuteczny w leczeniu świądu i innych objawów klinicznych AZS niż podłoże lekowe. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że 1-procentowy pimekrolimus w kremie jest skutecznym i bezpiecznym lekiem, modyfikującym przebieg kliniczny AZS. Inne badanie w grupie 192 dorosłych chorych na AZS przeprowadzili przez 6 miesięcy Meurer i wsp. [17]. Wykazano w nim

również, że 1-procentowy pimekrolimus w kremie jest skuteczny i bezpieczny w długoterminowym leczeniu dorosłych chorych na AZS. Na podstawie zarówno powyższych badań, jak i wielu innych oraz obserwacji własnych można stwierdzić, że 1-procentowy pimekrolimus w kremie jest skutecznym i bezpiecznym preparatem w leczeniu niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych chorych na AZS.

BEZPIECZEŃSTWO MIEJSCOWYCH INHIBITORÓW KALCYNEURNYNY W LECZENIU CHORYCH NA ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

Najczęstszym niepożądanym objawem po stosowaniu takrolimusu i pimekrolimusu jest uczucie świądu lub pieczenia w miejscu aplikacji leku. Objawy mogą ustąpić po 15 minutach od zastosowania leku i w miarę kontynuowania terapii samoistnie cofają się po 4–5 dniach [18]. Nie stwierdzono natomiast zwiększenia częstości występowania infekcji skórnych powodowanych bakteriami, wirusami oraz grzybami. Również stosowanie miejscowych inhibitorów kalcyneuryny nie hamowało odpowiedzi skórnej na testy z antygenami bakteryjnymi i grzybiczymi [19]. Wykazano ponadto, że wytwarzanie odporności poszczepiennej jest niezaburzone [20].

W 2005 r. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) wydała komunikat, że wobec zgłaszania występowania pojedynczych przypadków nowotworów u chorych stosujących miejscowo takrolimus i pimekrolimus w informacji o tych lekach powinno być umieszczone specjalne ostrzeżenie o tym fakcie. Umieszczenie ostrzeżenia w ulotce o możliwości wystąpienia nowotworów skóry po miejscowej aplikacji inhibitorów kalcyneuryny spowodowało zdecydowane zmniejszenie stosowania tych preparatów w leczeniu AZS i innych dermatoz. W odpowiedzi na komunikat FDA, Europejska Agencja Leków (EMA) zleciła analizę bezpieczeństwa miejscowego stosowania inhibitorów kalcyneuryny. Po rocznych badaniach EMA wydała komunikat prasowy, w którym stwierdzono, że takrolimus i pimekrolimus są bezpieczne w leczeniu miejscowym i nie stwierdzono związku przyczynowego między ich miejscowym stosowaniem a występowaniem chorób nowotworowych, jednak nie wykluczono możliwości takiego związku. Przeciwno oświadczeniu FDA wystąpiło około 30 międzynarodowych i krajowych towarzystw dermatologicznych i alergologicznych, wskazując na fakt, że inhibitory kalcyneuryny stosowane miejscowo są bezpieczne i nie ma dowodów na ich kancerogenne działanie. W badaniach w Stanach Zjednoczonych przeprowadzonych w latach 1995–2001 ($n = 9813$) wykazano, że leczenie takrolimusem nie wpływa na zwiększenie zapadalności na nieczerniakowe nowotwory skóry [21]. Stwierdzono, że

działanie układowe po miejscowej aplikacji inhibitorów kalcyneuryny jest nieistotne z powodu ich minimalnego przezskórnego wchłaniania. Wchłanianie takrolimusu zależy od stanu zapalnego skóry i nawet w przypadku zajęcia 100% powierzchni ciała stężenie tego leku w surowicy jest zwykle nieoznaczalne. Opublikowane doniesienie FDA oparto na wynikach badań na zwierzętach (miejscowa aplikacja leku w 30–50-krotnym większym stężeniu niż stosuje się u ludzi) i działaniu leków podawanych ogólnie osobom po przeszczepach narządów. Zdaniem autorów niniejszej publikacji nie ma związku przyczynowego między pojedynczymi zgłoszeniami chłoniaków z leczeniem miejscowym inhibitorami kalcyneuryny, o czym są oni przekonani na podstawie doniesień z piśmiennictwa oraz doświadczeń własnych.

Piśmiennictwo

1. **Surber C., Itin P., Büchner S.:** Clinical controversy on the effect of topical cyclosporin: what is the target site? *Dermatology* 1992, 185, 242–245.
2. **Brown M.M., Brown G.C., Brown H.C., Peet J., Roth Z.:** Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2009, 127, 146–152.
3. **Pacor M.L., Biesi D., Carleto A. Maleknia T., Lombardo G., Lunardi C.:** Topical cyclosporine in the treatment of oral pemphigus. *Minerva Stomatol* 1998, 47, 183–186.
4. **Alaiti S., Kang S., Fiedler V.C., Ellis C.N., Spurlin D.V., Fader D. i inni:** Tacrolimus ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998, 38, 69–76.
5. **Hanifin J.M., Ling M.R., Langley R., Breneman D., Rafal E.:** Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients. Part 1. Efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44 (1 Suppl), S28–S38.
6. **Nakagawa H., Etoh T., Ishibashi Y., Higaki Y., Kawashima H., Rori H. i inni:** Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994, 344, 883–892.
7. **Aoyama H., Tabata N., Tanaka M., Uesugi Y., Tagami H.:** Successful treatment of resistant facial lesions of atopic dermatitis with 0.1% Fk506 ointment. *Br J Dermatol* 1995, 133, 494–496.
8. **Wolska H., Błaszczak M.:** Takrolimus i pimekrolimus w dermatologii, cz. I. Leczenie atopowego zapalenia skóry. *Przeł Dermatol* 2004, 91, 199–208.
9. **Reitamo S., Harper J., Bos J.D., Cambazard F., Bruijnzeel-Koomen C., Valk P. i inni:** Tacrolimus 0,03% maść, stosowany raz lub 2 razy/dobę jest skuteczniejszy niż 1% octan hydrokortyzonu w leczeniu dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu: wyniki badań przeprowadzonych w warunkach randomizowanej próby podwójnie ślepej. *Post Dermatol Alergol* 2004, 21, 167–176.
10. **Paller A.S., Lebwohl M., Fleischer A.B. Jr, Antaya R., Langley R.G., Kirsner R.S. i inni:** 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, 810–822.

11. **Remitz A., Harper J., Rustin M., Goldsmith W.F., Palatsi R., van der Valk P.G. i inni;** European Tacrolimus Ointment Study Group. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 2007, 87, 54-61.
12. **Wollenberg A., Reitamo S., Girolomoni G., Lahfa M., Ruzicka T., Healy E. i inni;** European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive treatment atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008, 63, 742-750.
13. **Reitamo S., Rustin M., Harper J., Kalimo K., Rubins A., Cambazard F. i inni;** 0.1% Tacrolimus Ointment Long-term Follow-up Study Group.: A 4 year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol* 2008, 159, 942-51.
14. **Van Leent E.J., Gräber M., Thurston M., Wagenaar A., Spuls P.I., Bos J.D.:** Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998, 134, 805-809.
15. **Wahn U., Bos J.D., Goodfield M., Caputo R., Papp K., Manjra A. i inni:** Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Paediatrics* 2002, 110, e2.
16. **Kapp A., Papp K., Bingham A., Fölster-Holst R., Ortonne J.P., Potter P.C. i inni:** Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110, 277-284.
17. **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, 271-277.
18. **Silny W., Brzezińska-Wcisło L., Chodorowska G., Czarnecka-Operacz M., Kapińska-Mrowiecka M., Placek W. i inni:** Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu pimecrolimus u chorych na atopowe zapalenie skóry – doświadczenia polskie. *Post Dermatol Alergol* 2005, 22, 1-8.
19. **Reitamo S., Wollenberg A., Schöpf E., Perrot J.L., Marks R., Ruzicka T. i inni:** Safety and efficacy of 1 year tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 2000, 136, 999-1006.
20. **Papp K.A., Breuer K., Meurer M., Ortonne J.P., Potter P.C., de Prost Y. i inni:** 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, 247-253.
21. **Naylor M., Elmets C., Jaracz E., Rico J.M.:** Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *J Dermatol Treat* 2005, 16, 149-153.

Otrzymano: 9 III 2009 r.

Zaakceptowano: 31 III 2009 r.