

Penggunaan Kalsineurin Inhibitor sebagai Imunomodulator Topikal pada Terapi Dermatitis Atopik

(Calcineurin Inhibitors as Topical Immunomodulators for Atopic Dermatitis)

Nadia Wirantari, Cita Rosita Sigit Prakoeswa

Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar belakang: Dermatitis atopik (DA) adalah inflamasi kronis yang kambuh-kambuhan pada kulit. Kortikosteroid topikal adalah terapi topikal lini pertama pada DA tetapi terdapat efek samping dalam penggunaan jangka panjang seperti atrofi kulit. Akhir-akhir ini kalsineurin inhibitor topikal (KIT) digunakan sebagai terapi DA. **Tujuan:** Memberikan pengetahuan tentang profil, mekanisme kerja, efektivitas, dan efek samping topikal kalsineurin inhibitor sebagai imunomodulator terapi DA. **Tinjauan pustaka:** Manifestasi klinis DA adalah gatal dan lesi kulit eksematus kronik dan kambuh-kambuhan. Pengobatan DA tergantung keparahan gejala. Kebanyakan kasus membutuhkan emolien untuk kulit kering dan kortikosteroid topikal saat kambuh. Kalsineurin inhibitor sebagai imunomodulator topikal telah disetujui oleh FDA sebagai terapi DA. Sediaan KIT terdapat dua macam, yaitu salep takrolimus sediaan 0,1% dan 0,03%, serta krim pimekrolimus 1%. Cara kerjanya melalui inhibisi kalsineurin, yang menghambat aktivasi sel T dan produksi sitokin proinflamasi. Banyak penelitian yang membandingkan KIT dengan plasebo, kortikosteroid topikal dan satu sama lain, dan telah menunjukkan efektivitas dan keamanan KIT sebagai terapi DA. **Simpulan:** KIT efektif dan aman untuk terapi lini kedua DA. Takrolimus dan pimekrolimus memiliki efektivitas lebih tinggi dibandingkan plasebo, dan lebih rendah dibandingkan kortikosteroid topikal. Takrolimus lebih efektif dari pimekrolimus, dan dapat digunakan untuk DA yang lebih berat, namun dengan efek samping yang lebih besar.

Kata kunci: dermatitis atopik, kalsineurin inhibitor topikal, takrolimus, pimekrolimus.

ABSTRACT

Background: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with frequent relapse and remission course. Topical corticosteroids are the first line topical therapy, but long term use causes side effects such as skin atrophy. Recently topical calcineurin inhibitors (TCIs) have been used for AD. **Purpose:** To describe the profile, mechanism of action, effectivity and side effects of calcineurin inhibitors as topical immunomodulator for treatment of AD. **Reviews:** Clinical features of AD are mostly pruritus and chronic relapsing eczematous lesions. Management of AD depends on symptom's severity. Most cases require the use of emollients for dry skin and topical corticosteroids for disease flares. TCIs have been approved by FDA as topical immunomodulators for the treatment of AD. Currently two TCIs are available, 0.1% and 0.03% tacrolimus ointments, and 1% pimecrolimus cream. Their mechanism of action involves calcineurin inhibition, which interrupts cytokine gene expressions and downregulates T-cell activity. Researches have compared effectivity and safety of TCIs to each other, placebo, and topical corticosteroids. **Conclusions:** TCIs are effective and safe for second line treatment of AD. Tacrolimus and pimecrolimus are more effective compared to placebo, and less effective than topical corticosteroid. Tacrolimus, being superior to pimecrolimus, can be used in patients with more severe diseases, although with higher application site reactions.

Key words: atopic dermatitis, topical calcineurin inhibitors, tacrolimus, pimecrolimus.

Alamat korespondensi: Nadia Wirantari, Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609. Email: nadiawirantari@yahoo.com

PENDAHULUAN

Dermatitis atopik (DA) adalah penyakit radang kulit kronis dan kambuh-kambuhan dengan gejala gatal yang ringan sampai berat pada pasien dengan riwayat atopi atau riwayat keluarga atopi.¹ Kejadian DA dapat

pada semua kelompok umur, dengan prevalensi 20% pada anak-anak dan 3% pada dewasa.^{2,3} Penanganan DA harus dipertimbangkan efektivitas dan efek samping dari terapi. Kortikosteroid topikal harus hati-hati pada area kelopak mata dan intertrigo, dan penggunaan

berlebihan dapat menyebabkan atrofi kulit dan potensi penyerapan sistemik.⁴ Pada tahun 2000-2001, dua imunomodulator topikal, takrolimus dan pimekrolimus, telah dikembangkan dan disetujui oleh FDA sebagai terapi DA.^{5,6,7}

DA merupakan salah satu masalah kesehatan yang utama di dunia dengan tingkat morbiditas dan angka kekambuhan yang tinggi.^{2,3} Kepatuhan terhadap terapi biasanya rendah, disebabkan oleh lamanya kebutuhan penggunaan obat, baik pada periode kambuh maupun periode pemeliharaan. Kegagalan dalam terapi, atau terapi yang tidak mencukupi, dapat menyebabkan lesi radang yang rekuren, mengganggu kualitas hidup pasien dan keluarganya, dan juga menyebabkan gangguan tidur yang persisten.

Takrolimus dan pimekrolimus sebagai imunomodulator topikal, bekerja menghambat aktivitas kalsineurin sehingga menghambat kaskade inflamasi pada DA. Takrolimus dan pimekrolimus topikal ini mengalami penyerapan perkutaneus yang rendah dan tidak menyebabkan atrofi kulit sehingga dapat digunakan pada daerah kulit sensitif seperti wajah dan intertrigo. Imunomodulator topikal ini juga menjadi alternatif terapi dalam penanganan dermatitis atopik jangka panjang. Efek samping yang sering ditemui yaitu reaksi intoleransi lokal berupa rasa terbakar, perih, dan merah yang sementara.^{5,7} Terdapat peringatan teoritis terhadap terjadinya keganasan dalam penggunaan takrolimus dan pimekrolimus jangka panjang, namun penelitian yang telah dilakukan selama ini tidak membuktikan adanya hubungan kausal.^{8,9}

Makalah ini bertujuan untuk memberikan pengetahuan tentang profil obat, mekanisme kerja, efektifitas, dan efek samping dari kedua imunomodulator topikal, yaitu takrolimus dan pimekrolimus. Pengetahuan tentang kedua obat ini penting dalam penggunaannya pada penanganan DA dan untuk edukasi kepada pasien. Penggunaan imunomodulator topikal dengan tepat diharapkan dapat menurunkan keparahan DA dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

TELAAH KEPUSTAKAAN

Etiopatogenesis DA merupakan interaksi antara genetik, kerusakan fungsi sawar kulit, lingkungan, dan fungsi imunologis.¹ DA akut dikaitkan dengan produksi sitokin Th2, yaitu IL-4 dan IL-13, sedangkan pada DA kronis, terdapat peningkatan produksi sitokin Th1, seperti IL-12 dan IL-18, dan beberapa sitokin terkait

remodeling, seperti IL-1 dan TGF-1 dan IFN γ .^{10,11} DA memiliki gejala klinis yang bermacam-macam, pada umumnya gambaran klinis pada fase akut adalah kulit yang kering dengan lesi eksematus dan basah, sedangkan pada fase kronis terdapat likenifikasi.^{12,13} Diagnosis DA ditegakkan menggunakan kriteria spesifik berdasarkan anamnesis, riwayat keluarga, dan pemeriksaan fisik.^{1,12,13} Pemeriksaan laboratorium sebagai penunjang diagnosis kurang mempunyai nilai diagnostik kuat.¹ Terdapat banyak kriteria diagnosis untuk menegakkan diagnosis DA, yang sering digunakan adalah kriteria Hanifin-Rajka dan kriteria Williams. Kriteria Hanifin-Rajka, pasien harus memiliki setidaknya 3 kriteria mayor dan 3 kriteria minor untuk penegakan diagnosis DA.¹⁴ Derajat keparahan dapat dinilai dengan indeks *Scoring of Atopik Dermatitis* (SCORAD) atau *Eczema Area and Severity Index* (EASI). Kedua sistem ini dinyatakan paling dapat diandalkan dan mudah. Sistem SCORAD memilih area tubuh spesifik untuk dianalisis, sedangkan EASI membuat skor secara keseluruhan.¹⁵

Terdapat 5 pokok terapi penatalaksanaan DA yaitu: edukasi pasien dan yang merawat, penghindaran faktor pencetus, perbaikan fungsi pertahanan kulit, penyembuhan inflamasi kulit, dan kontrol dan eliminasi siklus gatal-garuk.^{3,8,12} Penanganan DA harus secara bertahap, langkah pengobatan disesuaikan dengan keparahan dan tambahan terapi lain yang tercantum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Langkah pengobatan dermatitis menurut keparahan penyakit.¹⁶

Mild atopik eczema	Moderate atopik eczema	Severe atopik eczema
Emollients	Emollients	Emollients
Mild potency topical corticosteroids	Moderate potency topical corticosteroids	Potent topical corticosteroids
	Topical calcineurin inhibitors	Topical calcineurin inhibitors
	Bandages	Bandages
		Phototherapy
		Systemic therapy

Emolien penting dalam penatalaksanaan DA karena gangguan fungsi sawar kulit, namun saat terdapat peradangan kulit emolien tidak dapat digunakan dan peradangan harus diatasi.^{3,8,12} Penggunaan emolien sebagai tambahan terapi kortikosteroid topikal memberikan alternatif steroid-*sparing* dan meminimalisasi berulangnya penyakit.^{3,16}

Kortikosteroid topikal memiliki sifat anti radang,

imunopresi, vasokonstriksi, dan menghambat aktivitas fibroblast.^{1,3} Terdapat banyak tipe kortikosteroid dari potensi yang lemah sampai kuat, yang harus disesuaikan dengan keparahan dan daerah DA. DA ringan dan untuk area kulit tipis seperti wajah dan lipatan, sebaiknya digunakan kortikosteroid topikal potensi ringan. Kortikosteroid topikal dapat diaplikasikan 1-2 kali sehari dengan durasi 7-14 hari untuk DA pada fase akut.¹⁶ Efek samping yang dapat terjadi adalah atrofi kulit, telangiectasis, striae, akne steroid, rosacea, penyerapan sistemik, dan supresi aksis hipotalamik-pituitari-adrenal. Anak-anak dapat lebih rentan terhadap reaksi sistemik karena rasio total permukaan kulit terhadap berat badan yang lebih tinggi.^{3,8,16}

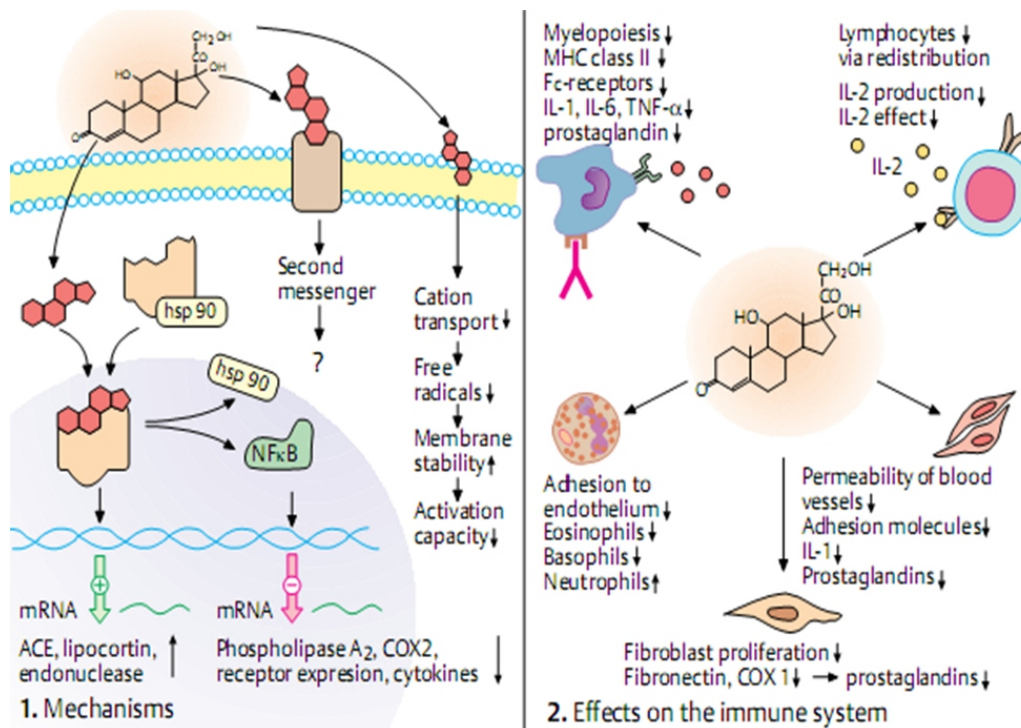
Terdapat tiga mekanisme kerja utama glukokortikoid. Pertama yaitu melalui efek genomik langsung, kompleks glukokortikoid-reseptor berikatan dengan urutan DNA di dalam nukleus yang dikenal sebagai *glucocorticoid-responsive elements* (GRE). Ikatan ini menyebabkan induksi atau inhibisi inisiasi transkripsi oleh RNA polimerase II, yang menyebabkan efek anti inflamasi. Mekanisme kedua yaitu melalui efek genomik tidak langsung, glukokortikoid membentuk kompleks dengan *nuclear factor-κB* (NF-κB), sehingga menghambat sintesis berbagai molekul pro inflamasi seperti sitokin, interleukin, molekul adhesi, dan protease. Mekanisme ketiga yaitu jalur non-

genomik, berupa sinyal-sinyal melalui reseptor pada membran sel dan *second messenger*.^{2,3} Mekanisme kerja glukokortikoid dapat dilihat pada Gambar 1.

Takrolimus dan pimekrolimus merupakan kalsineurin inhibitor topikal yang direkomendasikan sebagai pilihan terapi lini kedua untuk DA dan penanganan jangka panjang DA persisten, dimana efek samping penggunaan kortikosteroid topikal dapat muncul. Kalsineurin inhibitor topikal tidak menyebabkan atrofi kulit, sehingga dapat digunakan pada kulit yang tipis dan area sensitif. Penggunaannya efektif untuk terapi dan pencegahan kekambuh-kambuhan, dapat secara proaktif, yaitu aplikasi salep takrolimus 0,1% dua kali seminggu pada kulit normal yang sebelumnya terdapat lesi terbukti mencegah dan mengurangi kejadian kambuh-kambuhan.^{3,8,16}

PEMBAHASAN

Kalsineurin inhibitor topikal, takrolimus (FK506) dan pimekrolimus (ASM 981), dalam formulasi topikal menunjukkan efektivitas penetrasi epidermis pada kulit inflamasi dalam jumlah yang signifikan karena berat molekul yang relatif kecil, yaitu 804 Da dan 810 Da.^{9,17} Permeabilitas pimekrolimus lebih rendah dibandingkan takrolimus sebesar 9-10 kali, dan dibandingkan kortikosteroid sebesar 70-110 kali. Aplikasi kalsineurin inhibitor topikal tidak menyebabkan penyerapan yang signifikan melalui kulit, penelitian menunjukkan



Gambar 1 A. Mekanisme kerja glukokortikoid **B.** Efek glukokortikoid pada sistem imun.⁹

konsentrasi tertinggi dalam darah adalah $< 2 \mu\text{g/L}$. Tidak ada akumulasi sistemik yang diamati dalam penelitian klinis.⁶

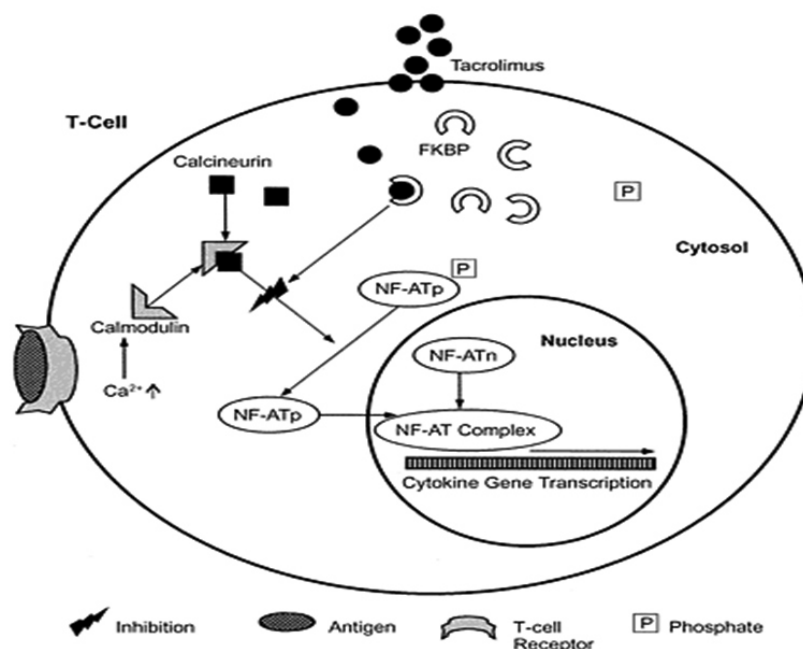
Mekanisme kerja kalsineurin inhibitor topikal adalah membentuk kompleks dengan dengan FK-506 *binding protein* (FKBP) yang menghambat kemampuan kalsineurin untuk defosforilasi Faktor Nuklear Sel T Teraktivasi (NFAT), sehingga dapat menghambat translokasi nuklear dan menghambat aktivasi limfosit dan produksi sitokin proinflamasi.⁴ Efek kalsineurin inhibitor topikal termasuk menghambat aktivasi sel Th1 dan Th2, proliferasi sel T serta mengurangi produksi sitokin inflamatoris yaitu interleukin (IL)-1, IL-3, IL-4, IL-12, *tumor nekrosis faktor*, dan IFN- γ .⁴ Takrolimus dan pimekrolimus menghambat produksi sitokin dari eosinofil, sel mast, dan basofil, dan menghambat pelepasan mediator sel mast seperti histamin. Takrolimus memiliki efek imunomodulator melalui peningkatan ekspresi gen pengkode TGF β -1. Takrolimus juga mengurangi ekspresi Fc ϵ RI dari sel Langerhans dan *Inflammatory Dendritic Epidermal Cells* (IDEC), sedangkan pimekrolimus tidak mempengaruhi diferensiasi, maturasi, dan fungsi sel dendrit maupun sel Langerhans.^{4,9,18} Mekanisme kerja kalsineurin inhibitor topikal dapat dilihat pada Gambar 2.

Takrolimus topikal diindikasikan oleh FDA untuk terapi jangka pendek atau jangka panjang *intermiten* DA sedang sampai berat, sedangkan krim pimekrolimus 1%

untuk DA ringan sampai sedang, pada dewasa dan anak usia 2-15 tahun yang tidak dapat menggunakan terapi standar karena potensi risiko atau intoleran terhadap terapi standar.^{6,17} Aplikasinya dianjurkan aplikasi 1-2 kali sehari pada daerah lesi, salep takrolimus konsentrasi 0,03% dan 0,1% untuk dewasa, sedangkan untuk anak-anak direkomendasikan konsentrasi 0,03%.^{3,6,17}

Kontraindikasi kalsineurin inhibitor topikal adalah pasien dengan riwayat hipersensitivitas terhadap pimekrolimus, atau komponen lain dalam sediaan. Sebaiknya tidak digunakan pada daerah dengan infeksi virus aktif. Gunakan dengan hati-hati pada daerah kulit dengan infeksi virus sebelumnya, seperti varisela dan herpes simpleks.^{18,19} Pasien dianjurkan meminimalisasi paparan ultraviolet. Obat ini termasuk kategori kehamilan C, penggunaan pada ibu menyusui sebaiknya dihindari.^{20,21}

Beberapa *systematic review* dan meta analisis telah membandingkan efektivitas dan efek samping penggunaan takrolimus dan pimekrolimus sebagai terapi DA pada anak dan dewasa secara empiris, terhadap satu sama lain, plasebo atau kortikosteroid topikal. Meta analisis oleh Chen SL dan kawan-kawan menganalisis kalsineurin inhibitor pada pasien DA anak menunjukkan bahwa salep takrolimus 0,1% dan 0,03% tidak memiliki perbedaan efektivitas yang signifikan dengan melihat *Physician's Global Evaluation* (PGE) atau *Investigator's Global Assessment* (IGA) (Odds



Gambar 2. Mekanisme kerja kalsineurin inhibitor topikal.^{17,18}

Ratio (OR) 0,90; Confidence Interval (CI) 95%: 0,55-1,46), dan salep 0,3% lebih efektif dibandingkan vehikulum, dengan melihat perbaikan dalam PGE atau IGA. Krim pimekrolimus 1% juga lebih efektif secara signifikan dibandingkan vehikulum (OR 3,21; CI 95%: 2,48-4,14).²² Salep takrolimus 0,03% lebih efektif dibandingkan krim pimekrolimus 1% dalam penggunaan pada anak (OR 1,58; 95% CI: 1,18- 2,12).²² *Systematic review* yang menelaah efektivitas dua konsentrasi salep takrolimus pada dewasa, menyebutkan bahwa salep takrolimus 0,03% dan 0,1% lebih efektif secara signifikan dibandingkan vehikulum, dan konsentrasi 0,1% memiliki efektivitas lebih tinggi dibandingkan konsentrasi 0,03%. Angka keseluruhan kesuksesan dinilai dengan PGE pada kelompok vehikulum adalah 6,6%, kelompok takrolimus 0,03% adalah 27,5% ($p < 0,01$), dan kelompok takrolimus 0,1% adalah 36,8% ($p < 0,01$).²³

Salep takrolimus konsentrasi 0,1% dan 0,03% lebih efektif secara signifikan dibandingkan dengan hidrokortison asetat 1%. (Takrolimus 0,03% OR 3,49; dengan CI 95%: 2,47-4,94, dan salep takrolimus 0,1% OR 4,94; CI 95%: 3,02-8,05). Krim pimekrolimus 1% tidak menunjukkan efektivitas lebih dibandingkan hidrokortison asetat 1%.²² Sebuah telaah sistematis menyimpulkan bahwa takrolimus sama efektifnya dengan kortikosteroid topikal kelas III-V untuk DA pada badan, dan lebih efektif dibandingkan kortikosteroid potensi ringan kelas VI-VII untuk DA pada wajah atau leher. Pimekrolimus memiliki efektivitas lebih rendah dibandingkan kortikosteroid potensi sedang, kelas V, dan kortikosteroid potensi rendah, yaitu kelas VI dan VII, dalam penanganan DA sedang sampai berat.²⁴

Kalsineurin inhibitor topikal diabsorpsi secara minimal ke dalam darah, sehingga tidak menyebabkan toksisitas seperti yang disebabkan oleh penggunaan secara oral. Efek samping yang tersering adalah reaksi pada daerah aplikasi, yaitu rasa terbakar pada kulit dan pruritus, dengan NNH (*Number needed to harm*) yang lebih kecil pada takrolimus 0,1% (NNH=7) dibandingkan takrolimus 0,03% (NNH=20), artinya dibutuhkan penggunaan takrolimus 0,1% pada 7 orang untuk menyebabkan 1 kejadian rasa terbakar dan pruritus, sedangkan dibutuhkan penggunaan takrolimus 0,03% pada 20 orang untuk menyebabkan 1 kejadian rasa terbakar dan pruritus. Rasa terbakar dan pruritus ini biasanya menghilang seiring penyembuhan lesi sekitar minggu pertama terapi.²³ Penelitian oleh Luger dan

kawan-kawan menunjukkan bahwa reaksi pada daerah aplikasi yang dilaporkan pada krim pimekrolimus 1% memiliki NNH= 7,1.²⁵ Kemampuan toleransi lokal krim pimekrolimus 1% lebih baik dibandingkan dengan takrolimus 0,03% pada anak 2-17 tahun dalam minggu pertama terapi, tetapi selanjutnya hampir sama. Penggunaan kalsineurin inhibitor topikal tidak diasosiasikan dengan atrofi kulit dan tidak ada potensi fototoksitas.²⁴

Efek samping tersering yang tidak pada daerah aplikasi adalah gejala menyerupai flu, yang tidak memiliki perbedaan signifikan pada 4 penelitian yang membandingkan dengan kelompok yang menggunakan vehikulum atau kortikosteroid topikal.²³ Pasien DA memiliki risiko lebih tinggi terjadi infeksi superfisial bakteri, virus dan jamur, karena imunitas seluler yang terganggu dan kerusakan sawar kulit yang disertai kolonisasi mikroba pada kulit. Tidak didapatkan peningkatan risiko infeksi kutaneus pada penggunaan kalsineurin inhibitor topikal. Angka kejadian infeksi kutaneus pada penelitian oleh Soter dan kawan-kawan tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok takrolimus dan kelompok vehikulum. Luger dan kawan-kawan menganalisis bahwa kejadian infeksi kulit oleh bakteri, folikulitis, dan herpes simpleks, dua kali lebih tinggi pada kelompok kortikosteroid dibandingkan kelompok pimekrolimus.²⁴

FDA mengeluarkan peringatan teoritis tentang adanya risiko limfoma dengan penggunaan jangka panjang topikal kalsineurin inhibitor pada tahun 2005, dengan menyatakan bahwa hubungan kausal belum dapat dipastikan. Risiko keganasan didapatkan pada penelitian pre-klinis hanya bila kadar kalsineurin inhibitor mencukupi untuk menyebabkan supresi imunitas sistemik. Namun pada penelitian terhadap manusia dengan penggunaan topikal, paparan sistemik sangatlah minimal. Bentuk keganasan sering terjadi pada pasien transplantasi yang diterapi dengan takrolimus sistemik adalah karsinoma kulit dan limfoma non-Hodgkin.²⁶

Penelitian retrospektif oleh Hui dan kawan-kawan melaporkan tidak ada peningkatan *Hazard Ratio* (HR) pada seluruh kejadian kanker pada kelompok pengguna takrolimus maupun pimekrolimus topikal, namun didapatkan peningkatan risiko limfoma sel T pada pengguna takrolimus topikal, tetapi tidak pada penggunaan pimekrolimus topikal. Faktor perancu harus dipertimbangkan, yakni kaitan DA sendiri dengan risiko terjadinya limfoma, yang meningkat seiring

keparahan penyakit, dan pada beberapa kasus limfoma sel T kutaneus stadium awal dapat salah diagnosis dengan DA karena gejala dan gambaran klinis yang mirip. Penelitian oleh Arelano dan kawan-kawan dan Schneeweiss dan kawan-kawan tidak menemukan hubungan antara takrolimus dan pimekrolimus topikal dengan terjadinya limfoma, dibandingkan dengan kelompok kontrol.²⁶

Kalsineurin inhibitor topikal merupakan imunomodulator topikal yang efektif dan aman sebagai terapi lini kedua DA, dan penanganan jangka panjang DA persisten dimana efek samping penggunaan kortikosteroid topikal dapat muncul. Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat kalsineurin dan aktivitas sel T. Takrolimus dan pimekrolimus lebih efektif secara signifikan dibandingkan plasebo. Takrolimus memiliki efektivitas hampir sama dengan kortikosteroid potensi sedang dan lebih efektif dibandingkan kortikosteroid potensi ringan. Pimekrolimus memiliki efektivitas lebih rendah dibandingkan kortikosteroid potensi ringan dan sedang dalam penanganan DA sedang sampai berat.²⁴ Takrolimus lebih efektif dari pimekrolimus, dan dapat digunakan untuk DA yang lebih berat, namun dengan efek samping pada daerah aplikasi seperti rasa terbakar dan pruritus yang lebih besar.

KEPUSTAKAAN

1. Yeung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffel D, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p.165-82.
2. Rahman MF. Efficacy of topical tacrolimus in atopic dermatitis. *J Pak Assoc Derma* 2008; 18:84-92.
3. Rubel D, Thirumoorthy T, Soebaryo RW, Weng SCK, Gabriel TM, Villafuerte LL. Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: an Asia-Pacific perspective. *Jour Dermatol* 2013;40:160-71.
4. Esparza EM, Sidbury R. Topical immunomodulators. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffel D, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 2690-6.
5. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Pediatr Drugs* 2013;15:303-10.
6. Kalavala M, Dohil MA. Calcineurin inhibitors in pediatric atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2011;12(1):15-24.
7. Berger T, Duvic M, Voorhees ASV, Frieden IJ. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:818-23.
8. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1088-95.
9. Mandelin J. Tacrolimus ointment for long-term treatment of atopic dermatitis: academic dissertation. Finlandia: University of Helsinki; 2010.
10. Spergel JM. Immunology and treatment of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9(4):233-44.
11. Hoffjan S, Epplen JT. Genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med* 2005;83:682-92.
12. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taieb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV Eczema Task Force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *JEADV* 2010;24:317-28.
13. Remitz A, Reitamo S. The clinical manifestations of atopic dermatitis. In: Reitamo S, Luger TA, Steinhoff M, editors. Textbook of atopic dermatitis. London: Informa UK Ltd 2008;1-12.
14. Weidinger S, Ring J. Diagnosis of atopic eczema. In: Ring J, Pryzbilla B, Ruzicka T, editors. Handbook of atopic eczema. Berlin: Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2006. p. 90-5.
15. Charman C, Williams H. Outcome measures of disease severity in atopic eczema. *Arch Dermatol* 2000;136:763-9.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Atopic eczema in children: management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. London: NICE Clinical Guideline; 2007.
17. Cheer SM, Plosker GL. Tacrolimus ointment. *Am J Clin Dermatol* 2001;2;389-406.
18. Breuer K. Pimecrolimus for the treatment of atopic dermatitis. *Drug Profile. Future Medicine* 2005; 2(1):37-56.
19. Stuetz A, Baumann K, Grassberger M, Wolff K,

- Meingassner JG. Discovery of topical calcineurin inhibitors and pharmacological profile of pimecrolimus. *Int Arch Allergy Immunology* 2006;141:199-212.
20. National Prescribing Centre. Pimecrolimus cream. London: Medicines Information; 2002.
 21. Wellington K, Jarvis B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs* 2002; 62 (5):817-40.
 22. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitor for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta analysis of randomized controlled trial. *J Dermatol Treat* 2010; 21:144–56.
 23. Simpson D, Noble S. Tacrolimus ointment: a review of its use in atopic dermatitis and its clinical potential in other inflammatory skin conditions. *Drugs* 2005; 65(6): 827-58.
 24. Frankel HC, Qureshi AA. Comparative effectiveness of topical calcineurin inhibitors in adult patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2012;13(2):113-23.
 25. Wellington K, Noble S. Pimecrolimus, a review of its use in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(6): 479-95.
 26. Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:163-78.