

TOPICALE IMMUNOSUPPRESSIEVE MIDDELEN BIJ DE BEHANDELING VAN CONSTITUTIONEEL ECZEEM

Auteurs M.S. de Bruin-Weller, O. ten Berge en C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen

Trefwoorden constitutioneel eczeem, Elidel[®], pimecrolimus, Protopic[®], tacrolimus, topicale immunosuppressieve middelen

Samenvatting

Constitutioneel eczeem, of atopische dermatitis, is een chronische ontstekingsziekte van de huid, die verloopt met exacerbaties en remissies.

Locale corticosteroïden vormen al vele jaren de hoeksteen van de behandeling van constitutioneel eczeem.

In de afgelopen jaren zijn 2 nieuwe lokale immunosuppressieve middelen op de markt gekomen, te weten de lokale vorm van tacrolimus en pimecrolimus. Deze middelen worden ook wel topicale immunomodulerende middelen (TIM's) genoemd.

De klinische effectiviteit van deze middelen is aangetoond in diverse placebogecontroleerde, korte- en langetermijnstudies. Qua effectiviteit kan tacrolimus vergeleken worden met een klasse 2-corticosteroïd en pimecrolimus met een klasse 1-corticosteroïd.

Het grote voordeel van TIM's is dat het gebruik ervan niet leidt tot huidatrofie. Ten aanzien van het bijwerkingenprofiel van de TIM's

wordt met name de lokale irritatie tijdens het gebruik van tacrolimus genoemd; in de meeste gevallen is deze irritatie voorbijgaand.

Tot op heden is een causaal verband tussen het gebruik van TIM's en het optreden van maligniteiten niet bewezen. Daarentegen is er bewijs in vitro dat het herstel van UV-geïnduceerde DNA-schade in keratinocyten geremd kan worden door verwante immunosuppressieve stoffen, zoals ciclosporine en ascomycine. Vandaar dat aanbevolen wordt tijdens het gebruik van TIM's UV-expositie zoveel mogelijk te beperken en zonodig zonbescherming te gebruiken. Verder experimenteel in vivo-onderzoek en een goede follow-up in de toekomst zijn noodzakelijk.

De verwachting is dat TIM's een belangrijke plaats gaan innemen bij de behandeling van mild tot matig-ernstig eczeem. Voor een goede plaatsbepaling is nader onderzoek naar combinatiebehandelingen met lokale corticosteroïden noodzakelijk.

(Ned Tijdschr Allergie 2007;7:43-8)

Inleiding

Constitutioneel eczeem (CE), of atopische dermatitis, is een chronische ontstekingsziekte van de huid die met exacerbaties en remissies verloopt en veelal resulteert in een sterk verminderde kwaliteit van leven. Het prominentste verschijnsel van CE is jeuk; krabben leidt tot beschadiging van de huid en tot exacerbatie van de huidafwijkingen.

De incidentie van CE stijgt, met name in de geïndustrialiseerde landen. Uit een recente studie in verschillende Europese landen bleek de prevalentie van CE 0,5-20% te zijn, met een grote vari-

atie per land. De prevalentie bij kinderen in geïndustrialiseerde landen wordt geschat op 5-15% en bij volwassenen op 1-3%. In Nederland is CE de meest voorkomende chronische dermatologische aandoening en staat hiermee op de vierde plaats in de top 10 van chronische ziekten; in Nederland zijn er momenteel circa 400.000 patiënten met deze aandoening.

De behandeling van CE is gericht op een vermindering van de chronische ontsteking van de huid. Naast het gebruik van indifferente vette zalven en adviezen ten aanzien van verzorging van de huid,

zijn de lokale corticosteroiden al vele tientallen jaren de hoeksteen van de behandeling van CE. Lokale corticosteroiden vertonen een breed immunosuppressief en anti-inflammatoir effect. Hoewel er in de literatuur voldoende bewijs is voor de werkzaamheid van lokale corticosteroiden bij CE, ontbreken studies naar langetermijneffecten van het gebruik van lokale corticosteroiden, al dan niet in combinatie met andere immunosuppressieve behandelingen, zoals UV-lichttherapie.

Recent zijn 2 nieuwe lokale immunosuppressieve middelen beschikbaar gekomen voor de behandeling van CE. Het betreffen lokale calcineurineremmers; de lokale toepassingsvorm van tacrolimus (Protopic[®], Astellas Pharma Inc.) en pimecrolimus (Elidel[®], Novartis Pharma B.V.). Deze middelen worden ook wel topicale immunomodulerende middelen (TIM's) genoemd.

Lokaal tacrolimus

Effectiviteit

In grote dubbelblinde placebocontroleerde studies bij volwassen en kinderen werd de effectiviteit van 0,1 en 0,03% tacrolimuszalf gedurende een behandelperiode van 12 weken vergeleken met placebo.¹⁻³ Bij volwassen patiënten resulteerde de behandeling met tacrolimus in een significante concentratieafhankelijke klinische verbetering ten opzichte van placebo. Een verbetering van $\geq 90\%$ van de 'total score for signs of atopic dermatitis' en 'eczema area severity index' (EASI)-score werd gezien bij 6,6; 27,5 en 36,8% van de patiënten die behandeld waren met respectievelijk placebo, 0,03% tacrolimuszalf en 0,1% tacrolimuszalf. Een verbetering van $\geq 50\%$ werd gezien bij 19,8; 61,6 en 72,7% van de patiënten in diezelfde groepen.

De meest voorkomende bijwerkingen waren branderigheid van de huid, jeuk, roodheid, griepachtige symptomen en hoofdpijn. Deze lokale bijwerkingen verdwenen veelal na een aantal dagen.

In de studie bij kinderen resulteerden beide tacrolimusconcentraties in een significant sterkere klinische verbetering ten opzichte van de placebo-behandeling. Een verbetering van $\geq 90\%$ van de 'total score for signs of atopic dermatitis' en EASI-score werd gezien bij 6,9; 35,9 en 40,7% van de kinderen die behandeld waren met respectievelijk placebo, 0,03% tacrolimuszalf en 0,1% tacrolimuszalf. Een verbetering van $\geq 50\%$ werd gezien bij 26,7; 72,6 en 78,0% van de patiënten in diezelfde groepen.

De effectiviteit en veiligheid van langdurige monotherapie (tot 1 jaar) met tacrolimuszalf is onderzocht

in open studies, bij zowel volwassenen als kinderen met CE.^{4,5} In de open studie bij volwassenen, met een follow up van 6-12 maanden, resulteerde het gebruik van 0,1% tacrolimuszalf 2 dd op aangedane huid in een duidelijke verbetering van de 'modified' (m) EASI-score bij 54, 81 en 86% van de gevallen op de respectievelijke tijdstippen van 1 week, 6 maanden en 12 maanden. De open studie bij kinderen, met een follow-up van 1 jaar en gebruik van 2 dd 0,1% tacrolimuszalf resulteerde in een duidelijke verlaging van de EASI-score en het percentage 'body surface area' (BSA) dat aangedaan was met eczeem.

In beide studies bleken de meest voorkomende bijwerkingen gerelateerd te zijn aan lokale irritatie, zoals branderigheid, jeuk en roodheid van de huid, met name gedurende de eerste week van de behandeling.

Vergelijkende studies met corticosteroiden

In een grote multicenterstudie bij volwassen patiënten met matig tot ernstig CE werden de beide tacrolimusconcentraties (0,1 en 0,03% zalf) in een dubbelblinde parallele groepsopzet vergeleken met hydrocortisonbutyraat (klasse 2-corticosteroid).⁶ De behandeling bestond uit 2 dd applicatie van de testmedicijnen op de actieve lesionale huid, gedurende 3 weken. Deze behandeling gaf een gemiddelde verbetering van 53,0% van de mEASI-score met 0,03% tacrolimuszalf, een verbetering van 63,5% met 0,1% tacrolimuszalf en een verbetering van 63,9% met hydrocortisonbutyraat. Een behandeling met 0,1% tacrolimuszalf bleek even effectief als een behandeling met hydrocortisonbutyraat. De behandeling met 0,03% tacrolimuszalf gaf een significant lagere verbetering van de mEASI-score ten opzichte van 0,1% tacrolimus ($p < 0,001$; 'Wilcoxon rank sum test') en hydrocortisonbutyraat ($p < 0,002$; 'Wilcoxon rank sum test'). Lokale irritatie kwam significant vaker voor bij de beide tacrolimusgroepen.

Een vergelijkbare studie werd verricht bij kinderen (2-15 jaar) met matig tot ernstig CE.⁷ In deze studie werden beide tacrolimusconcentraties vergeleken met hydrocortisonacetaat (klasse 1-corticosteroid). Behandeling van 3 weken met 0,03% tacrolimuszalf gaf een gemiddelde verbetering van 55,2% van de mEASI-score, 0,1% tacrolimuszalf gaf een verbetering van 60,2% en hydrocortisonacetaat gaf een verbetering van 36,0%.

In deze studie bleken zowel 0,1% tacrolimuszalf als 0,03% tacrolimuszalf significant effectiever te zijn dan hydrocortisonacetaat ($p < 0,001$; 'Wilcoxon rank sum test'). Tevens bleek 0,1% tacrolimus significant effectiever dan 0,03% tacrolimus ($p < 0,006$;

'Wilcoxon rank sum test'). Voorbijgaande lokale irritatie was weer de meest voorkomende bijwerking bij beide tacrolimusgroepen.

Pimecrolimus

Effectiviteit

In een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde links-rechts vergelijkende studie, die gedurende 3 weken bij volwassen CE-patiënten gehouden werd, vonden Van Leent et al. dat 2 dd applicatie van pimecrolimus resulteerde in een gemiddelde 'atopic dermatitis severity score index' (ADSI)-reductie van 71,9%.⁸ In de placebogroep was deze reductie 10,3%.⁸ Eenmaal daagse pimecrolimusapplicatie toonde een beduidend mindere effectiviteit, met een gemiddelde reductie van de ADSI van 37,7% (pimecrolimus) en 6,2% (placebo). Er waren geen duidelijke productgerelateerde bijwerkingen, er was met name geen sprake van lokale irritatie.

In een placebogecontroleerde studie bij 403 kinderen met voornamelijk matig-ernstig CE bleek een behandeling met 1% pimecrolimuscrème 2 dd te resulteren in een verlaging van de 'investigators global assessment' (IGA) en de EASI-score vanaf de achtste dag van de behandeling tot het einde van de studie (43 dagen).⁹ De IGA kent een 6-puntsschaal waarbij de 0 staat voor schoon en de 5 voor zeer ernstig eczeem. Op de laatste dag van de studie werd bij 34,8% van de patiënten, die behandeld werden met 1% pimecrolimuscrème, een IGA van 0 of 1 gescoord ten opzichte van 18,4% bij de placebogroep. De baseline EASI-score was verlaagd met 45% in de groep behandeld met 1% pimecrolimuscrème ten opzichte van 1% in de controlegroep.

In een 24-weken durende studie bij volwassen patiënten met matig tot ernstig CE resulteerde het gebruik van pimecrolimuscrème 2 dd bij vroege symptomen in een vermindering van het aantal exacerbaties ten opzichte van de controlegroep (zij ontvingen alleen indifferente therapie bij vroege symptomen). Van de patiënten die behandeld werden met pimecrolimuscrème had 44,8% geen exacerbaties gedurende de studie. In de controlegroep was dit 18,8%.¹⁰

In een langetermijnstudie bij 713 kinderen met CE in de leeftijd van 2-17 jaar, bleek een behandeling van vroege symptomen met pimecrolimuscrème eveneens te resulteren in een significante reductie van het aantal exacerbaties.¹¹ Van de patiënten die behandeld werden met pimecrolimuscrème maakten bijna 2x zo veel de 6 of 12 maanden af zonder exacerbaties ten opzichte van de controlegroep (61 vs. 34,2% na 6 maanden en 50,8 vs. 28,3% na 12 maanden). Het

gebruik van lokale corticosteroïden voor de behandeling van eventuele exacerbaties lag ook significant lager bij patiënten die behandeld werden met pimecrolimuscrème ten opzichte van de controlegroep (35 vs. 62,9% na 6 maanden en 42,6 vs. 68,4% na 12 maanden). Bij hele jonge kinderen met CE (3-23 maanden) resulteerde het gebruik van pimecrolimus als vroege interventiebehandeling ook in een vermindering van het aantal exacerbaties en een reductie van het corticosteroïdgebruik ten opzichte van placebobehandeling.¹² Het percentage patiënten zonder exacerbaties na 6 maanden was 67,6% in de pimecrolimusgroep en 30,4% in de controlegroep. Na 12 maanden was dit 56,9 vs. 28,3%.

Vergelijkende studies met corticosteroïden

In een grote multicenterstudie bij 260 patiënten met CE werd gedurende 3 weken, een 2 dd applicatie met verschillende concentraties pimecrolimuscrème (0,05; 0,2; 0,6 en 1%), vergeleken met placebo en een behandeling met betamethason-17-valeraatcrème (klasse 3-corticosteroïd).¹³ De hoogste 3 concentraties pimecrolimus bleken alle een significante verbetering te geven ten opzichte van de placebogroep: 0,2; 0,6 en 1% pimecrolimuscrème resulteerde in een verlaging van de baseline EASI-score van 32,6; 54,8; en 53,3% respectievelijk. Betamethason-17-valeraatcrème was duidelijk effectiever dan de hoogste concentratie pimecrolimuscrème met een verlaging van de baseline EASI-score met 88,1%. Er trad iets vaker een branderig gevoel op na lokale applicatie van de 2 hoogste concentraties pimecrolimus in vergelijking met placebo.

Bijwerkingen van TIM's

Het voordeel van TIM's is dat het gebruik ervan niet gepaard gaat met huidatrofie.¹⁴ Andere lokale bijwerkingen, zoals branderigheid en jeuk, die relatief vaak optreden tijdens het gebruik van tacrolimus, kunnen de toepassing wel beperken.

Infectiegevaar

Fleischer et al. bestudeerden het voorkomen van huidinfecties tijdens het gebruik van tacrolimuszalf aan de hand van data van 1.554 patiënten met CE (volwassenen en kinderen), die deelgenomen hadden aan 5 klinische studies.¹⁵ De incidentie van de verschillende soorten huidinfecties bleek niet hoger in de tacrolimusgroepen dan in de placebogroepen, zowel bij korte- als langetermijngebruik. Wel bleek bij de volwassen patiënten vaker een folliculitisbeeld voor te komen. Tevens is een reductie van de ko-

lonisatie van *Staphylococcus aureus* beschreven na gebruik van tacrolimuszalf, wat het beloop van het eczeem gunstig kan beïnvloeden.¹⁶

Systemische effecten

In een recente, gerandomiseerde, onderzoeker-geblindeerde, vergelijkende, farmacokinetische studie werden door Draelos et al. zeer lage bloedspiegels voor tacrolimus en pimecrolimus aangetoond.¹⁷ In 36% van de onderzochte bloedmonsters was tacrolimus aantoonbaar (range 0,2-0,8 ng/ml) en in 12% pimecrolimus (range 0,04-0,2 ng/ml). In een open studie bij volwassen CE-patiënten met uitgebreide huidafwijkingen, bleek behandeling met 1% pimecrolimuscrème 2 dd te eveneens te resulteren in zeer lage bloedspiegels (78% van de 44 bloedmonsters bleek onder de detectiegrens te liggen). De hoogste bloedconcentratie was 1,4 ng/ml.¹⁸

Farmacokinetische studies bij kinderen laten eveneens een lage systemische absorptie zien, zelfs bij behandeling van grote lichaamsoppervlakten (tot 69% van het huidoppervlak).¹⁹

Carcinogenese

Lokale immunosuppressie kan, na langdurig gebruik, theoretisch leiden tot een vergrote kans op huidmaligniteiten. Een recente in-vitrostudie, uitgevoerd door Yarosh et al. werd het effect van ciclosporine en ascomycine, beide calcineurineremmers, op humane keratinocyten na UVB-bestraling, bestudeerd.²⁰ Beide middelen remden het vermogen om UVB-geïnduceerde DNA-schade in de keratinocyten te herstellen; ook bleek er een remming op te treden van UVB-geïnduceerde celdood. In een eerder beschreven onderzoek van Niwa et al. werd het effect van lokaal tacrolimus in een muizenmodel onderzocht op carcinogenese van de huid.²¹ Lokale applicatie met tacrolimus gedurende 14 weken bleek gepaard te gaan met significant meer huidtumoren in vergelijking met de controlegroep. Het grootste deel van deze tumoren waren papillomen. Deze tumoren zijn in principe benigne en zeldzaam bij mensen. Van de tumoren was echter 8,5% plaveiselcelcarcinomen. Deze resultaten zijn moeilijk te extrapoleren naar de humane situatie, mede omdat in deze studie gebruik is gemaakt van een chemisch carcinogenesemodel.

De FDA heeft vorig jaar tientallen maligniteiten gerapporteerd onder de gebruikers van TIM's: 18 gebruikers van lokaal aangebracht tacrolimus en 10 gebruikers van pimecrolimus.²² In 7 gevallen betrof het kinderen. Bij het gebruik van tacrolimus werden lymfomen, huidmaligniteiten en maligniteiten van

de inwendige organen gerapporteerd. In de groep van lokale pimecrolimusgebruikers werden voornamelijk lymfomen en enkele huidmaligniteiten gemeld. Gezien het relatief kleine aantal meldingen, het interval tussen het gebruik van het medicament en het optreden van de maligniteit (vaak zeer kort, binnen enkele weken en soms al binnen 1 week), en de verschillen in toepassingslocatie van het medicijn en de locatie van de maligniteit, is tot op heden een causaal verband tussen het gebruik van TIM's en het optreden van maligniteiten niet bewezen.²³

Wel wordt aanbevolen om tijdens het gebruik van TIM's UV-expositie zoveel mogelijk te beperken en zonodig zonbescherming toe te passen.

Verder experimenteel humaan onderzoek naar mogelijke effecten van TIM's op UV-carcinogenese, alsmede een goede langetermijnfollow-up onder gebruikers van TIM's zijn noodzakelijk. Een follow-up van 3,5 jaar onder 9.813 gebruikers van TIM's resulteerde in 13 gevallen van huidkanker (geen melanomen). Deze incidentie is vergelijkbaar met een referentiepopulatie.²⁴

Conclusie

De nieuwe lokale immunomodulerende middelen tacrolimus en pimecrolimus zijn een belangrijke aanwinst voor de behandeling van de patiënten met mild tot matig eczeem. Gezien het grote aantal zorgvuldig uitgevoerde dubbelblinde placebogecontroleerde studies, bestaat er in de literatuur voldoende bewijs voor de effectiviteit van deze middelen. Het belangrijkste voordeel van deze middelen ten opzichte van de lokale corticosteroiden is dat deze middelen geen huidatrofie induceren en geen invloed hebben op de bijnierschorsfunctie. Vooralsnog geldt dat TIM's alleen geïndiceerd zijn, wanneer de respons op lokale corticosteroiden onvoldoende is, of als er duidelijke bijwerkingen zijn opgetreden tijdens het gebruik van lokale corticosteroiden.

Bij de behandeling van ernstigere vormen van eczeem lijken de TIM's echter geen alternatief, aangezien de werkzaamheid van deze middelen vergelijkbaar is met klasse 1-(pimecrolimus) of klasse 2-(tacrolimus) corticosteroiden. Deze groep patiënten blijft dus afhankelijk van het gebruik van orale immunosuppressieve middelen of van hoge klassen corticosteroiden (klasse 3 en 4) op veelal grote lichaamsoppervlakten gedurende langere tijd.

Er is nog geen consensus in de literatuur over een mogelijk verhoogd risico op maligniteiten tijdens het gebruik van TIM's. Voorlopig wordt geadviseerd de expositie aan UV-licht tijdens het gebruik van TIM's zoveel mogelijk vermijden. Verder

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De nieuwe lokale immunomodulerende middelen tacrolimus en pimecrolimus zijn een belangrijke aanwinst voor de behandeling van patiënten met mild tot matig eczeem.
2. Qua werkzaamheid zijn deze middelen vergelijkbaar met klasse 1- (pimecrolimus) of klasse 2- corticosteroiden (tacrolimus).
3. Het belangrijkste voordeel ten opzichte van de lokale corticosteroiden is dat TIM's geen huidatrofie induceren en geen invloed hebben op de bijnierschorsfunctie.
4. Het gebruik van tacrolimus leidt relatief vaak tot lokale irritatie, met name gedurende de eerste 2 weken van de behandeling.
5. Bij de behandeling van matig tot ernstige eczeem, en de zeer ernstige eczeem, zijn de TIM's geen alternatief. De groep patiënten met deze vormen blijft dus afhankelijk van het gebruik van hoge klasse corticosteroiden (klasse 3 en 4) of orale immunosuppressieve middelen.
6. Er is nog weinig bekend over de langetermijneffecten van een langdurige behandeling met TIM's, met name met betrekking tot UV-carcinogenese.
7. Er is behoefte aan studies naar het effect van de gecombineerde behandeling met lokale corticosteroiden en TIM's, tegelijkertijd of alternerend, waarbij het steroïdsparende effect van deze middelen bestudeerd kan worden.
8. TIM's zijn een stuk kostbaarder dan de lokale corticosteroiden.

onderzoek naar een mogelijk carcinogeen effect van TIM's is noodzakelijk.

TIM's zijn een stuk kostbaarder dan de lokale corticosteroiden. Dit aspect gaat uiteraard een grotere rol spelen bij de behandeling van grote lichaamsoppervlakten.

Voor een goede plaatsbepaling van de TIM's bij de behandeling van patiënten met CE is er behoefte aan studies naar het effect van een gecombineerde behandeling met lokale corticosteroiden en TIM's, tegelijkertijd of alternerend. Op deze manier kunnen TIM's ook een plaats krijgen bij de behandeling van ernstigere vormen van CE, waarbij het steroïdsparende effect van deze middelen bestudeerd kan worden.

Bij de zeer ernstige eczemen, waarbij behandeling met orale immunosuppressiva noodzakelijk is, zou gelijktijdige behandeling met TIM's mogelijk kunnen leiden tot een dosisreductie van de orale middelen, wat resulteert in minder bijwerkingen. Ook op dit gebied is behoefte aan verder onderzoek.

Referenties

1. 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.
2. Soter NA, Fleischer AB, Jr., Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(1 Suppl):S39-46.
3. 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.
4. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, 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;136:999-1006.
5. 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-S64.

6. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, 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;109:547-55.

7. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, 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;109:539-46.

8. Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:805-9.

9. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Cherill R, Marshall K, 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;46:495-504.

10. Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, Weidinger G, Junger M, Brautigam M. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002;205:271-7.

11. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, 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.

12. Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.

13. Luger T, Van Leent EJ, Graeber M, Hedgecock S, Thurston M, Kandra A, et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:788-94.

14. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, et al. The new topical ascomycin derivative 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;144:507-13.

15. Fleischer AB, Jr., Ling M, Eichenfield L, Sato Y, Jaracz E, Rico MJ, 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.

16. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:196-7.

17. Draelos Z, Nayak A, Pariser D, Shupack JL, Chon K, Abrams B, Paul CF. Pharmacokinetics of topical calcineurin inhibitors in adult atopic dermatitis: a randomized, investi-

gator-blind comparison. *J Am Acad Dermatol* 2005;602-9.

18. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002;204:63-8.

19. Harper J, Green A, Scott G, Gruendl E, Dorobek B, Cardno M, et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:781-7.

20. Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning T, Brown DA. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol* 2005;125:1020-5.

21. Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *Br J Dermatol* 2003;149:960-7.

22. Wooltorton E. Eczema drugs tacrolimus (Protopic) and pimecrolimus (Elidel): cancer concerns. *CMAJ* 2005;172:1179-80.

23. Ormerod AD. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol* 2005;153:701-5.

24. Naylor M, Elmets CA, Rico MJ, Zheng S. Treatment with topical tacrolimus is not associated with an increase in non-melanoma skin cancer. In: 12th congress of the European Academy of Dermatology and Venerology, Barcelona, 15-18 October 2003 (Abstract).

Ontvangen 18 augustus 2006, geaccepteerd 23 oktober 2006.

Correspondentieadres

Mw. dr. M.S. de Bruin-Weller, dermatoloog
Drs. O. ten Berge, arts-onderzoeker
Mw. prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, dermatoloog

Universitair Medisch Centrum Utrecht
 Afdeling Dermatologie/Allergologie
 Heidelberglaan 100
 3584 CX Utrecht
 Tel.: 030 250 73 85
 Fax: 030 250 54 04
 E-mailadres: m.s.debruin-weller@umcutrecht.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
 Financiële ondersteuning: geen gemeld.