

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Пимекролимус в терапии атопического дерматита: консенсусное мнение относительно безопасности и возможность применения у детей раннего возраста

Thomas Luger¹, Mark Boguniewicz², Warner Carr³, Michael Cork⁴, Mette Deleuran⁵, Lawrence Eichenfield⁶, Philippe Eigenmann⁷, Regina Fölster-Holst⁸, Carlo Gelmetti⁹, Harald Gollnick¹⁰, Eckard Hamelmann¹¹, Adelaide A. Hebert¹², Antonella Muraro¹³, Arnold P. Oranje^{14,15,16}, Amy S. Paller¹⁷, Carle Paul¹⁸, Luis Puig¹⁹, Johannes Ring²⁰, Elaine Siegfried²¹, Jonathan M. Spergel²², Georg Stingl²³, Alain Taieb²⁴, Antonio Torrelo²⁵, Thomas Werfel²⁶ & Ulrich Wahn²⁷

¹Department of Dermatology, University of Münster, Münster, Germany; ²Division of Pediatric Allergy-Immunology, Department of Pediatrics, National Jewish Health and University of Colorado School of Medicine, Denver, CO, USA; ³Southern California Research, Mission Viejo, CA, USA; ⁴Academic Unit of Dermatology Research, Department of Infection and Immunity, The University of Sheffield, K Floor, The Medical School (RHH Tower), Sheffield, UK; ⁵Department of Dermatology, Aarhus University Hospital, Aarhus C, Denmark; ⁶Departments of Pediatrics and Medicine, University of California, San Diego School of Medicine, Rady Children's Hospital, San Diego, CA, USA; ⁷Pediatric Allergy Unit, Children's University Hospital, Geneva, Switzerland; ⁸Department of Dermatology, University Clinics of Schleswig-Holstein, Kiel, Germany; ⁹Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Clinica Dermatologica, Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda "Ospedale Maggiore Policlinico", Milan, Italy; ¹⁰Department of Dermatology & Venereology, Otto-von-Guericke University of Magdeburg, Magdeburg, Germany; ¹¹Allergy Center Ruhr, Ruhr-University Bochum, & Evangelisches Krankenhaus Bielefeld, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Bielefeld, Germany; ¹²Departments of Dermatology and Pediatrics, The University of Texas Medical School-Houston, Houston, TX, USA; ¹³Food Allergy Referral Centre, Department of Woman and Child Health, University Hospital of Padua, Padua, Italy; ¹⁴Department of Dermatology, Maastricht Hospital, Rotterdam, the Netherlands; ¹⁵Dermicis Skin Hospital, Alkmaar, the Netherlands; ¹⁶Intermedica Dermatology and Hair Clinic, Boxmeer, the Netherlands; ¹⁷Departments of Dermatology and Pediatrics, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; ¹⁸Dermatology Department, INSERM 1056, Paul Sabatier University, Larrey Hospital, Toulouse, France; ¹⁹Department of Dermatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau & Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; ²⁰Department of Dermatology and Allergology Biederstein, Christine Kuhne-Center for Allergy Research and Education, Technische Universität München, Munich, Germany; ²¹Departments of Pediatrics and Dermatology, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, MO, USA; ²²Division of Allergy and Immunology, Department of Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine at University of Pennsylvania, Pennsylvania, PA, USA; ²³Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ²⁴Service de Dermatologie et Dermatologie Pédiatrique Centre de référence pour les maladies rares de la peau, INSERM 1035, University de Bordeaux, Bordeaux, France; ²⁵Department of Dermatology, Hospital Nino Jesus, Madrid, Spain; ²⁶Department of Dermatology and Allergy, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ²⁷Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Charité, Berlin, Germany

Ссылка на статью для цитирования: Luger T, Boguniewicz M, Carr W, Cork M, Deleuran M, Eichenfield L, Eigenmann P, Fölster-Holst R, Gelmetti C, Gollnick H, Hamelmann E, Hebert AA, Muraro A, Oranje AP, Paller AS, Paul C, Puig L, Ring J, Siegfried E, Spergel JM, Stingl G, Taieb A, Torrelo A, Werfel T, Wahn U. Pimecrolimus in atopic dermatitis: Consensus on safety and the need to allow use in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; **26**: 306–315.

Ключевые слова

атопический дерматит; экзема; дети раннего возраста; педиатрический; безопасность; такролимус; топические ингибиторы кальциневрина; топические кортикостероиды
atopic dermatitis; eczema; infants; paediatric; pimecrolimus; safety; tacrolimus; topical calcineurin inhibitors; topical corticosteroids

Адрес для корреспонденции

Thomas Luger, Department of Dermatology, University of Münster, Von-Esmarch-Str. 58, 48149 Münster, Germany
Tel.: +492518356504
Fax: +492518356522
E-mail: luger@uni-muenster.de

Accepted for publication
28 December 2014

DOI:10.1111/pai.12331

Абстракт

Атопический дерматит (АтД) — это заболевание кожи, проявляющееся весьма неприятными и мучительными симптомами. Атопический дерматит широко распространен среди детей раннего возраста, однако те или иные его проявления могут сохраняться на протяжении всей жизни. Как правило АтД требует длительной терапии, в частности применения противовоспалительных средств. Появление топических ингибиторов кальциневрина (ТИК), такролимуса и пимекролимуса, более 10 лет назад стало настоящим прорывом в терапии АтД. Пимекролимус в виде 1% крема одобрен в качестве второй линии терапии у детей (старше 2 лет) и взрослых с легким и умеренно тяжелым течением АтД. Возрастное ограничение было введено по требованию FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в январе 2006 г. Столь серьезное особое «предупреждение в черной рамке» было связано с отсутствием долгосрочных данных о безопасности терапии пимекролимусом и наличием теоретического риска развития злокачественных заболеваний кожи и лимфом. В течение последнего десятилетия пимекролимус был тщательно исследован как в краткосрочных, так и в длительных клини-

ческих исследованиях, с участием в общей сложности более 4000 детей раннего возраста (младше 2 лет). В этих исследованиях была продемонстрирована эффективность пимекролимуса в отношении АТД у детей, с неизменным улучшением состояния при условии длительной терапии в интермиттирующем режиме. В отличие от топических кортикостероидов длительное использование ТИК не связано с риском развития атрофии кожи, нарушения барьерной функции кожи или системной абсорбции, и, таким образом, безопасно при нанесении даже на самые чувствительные участки кожи. Но наиболее важным является тот факт, что местное применение пимекролимуса у детей раннего возраста не вызывает системной иммуносупрессии. Более того, данные клинических и эпидемиологических исследований, а также постмаркетингового наблюдения не поддерживают выдвинутые ранее опасения, связанные с безопасностью терапии. Таким образом, авторы считают, что ограничения применения пимекролимуса у детей более не являются оправданными и рекомендуют пересмотреть наличие особого предупреждения на упаковке.

Атопический дерматит (АТД), широко распространенное заболевание в раннем детском возрасте, является значимой проблемой как для пациентов, так и для их семей и общества в целом. АТД — одно из заболеваний, дебютирующих в самом начале жизни человека — около 45% случаев впервые диагностируется в возрасте до 6 мес. У детей раннего возраста характерная локализация кожных проявлений — лицо, волосистая часть головы, туловища, разгибательные поверхности конечностей (1,2). Часто АТД продолжает свое развитие и в более старшем возрасте (3), нередко сочетаясь с пищевой аллергией, что может быть отнесено к симптомам развития «атопического марша» с последующим формированием других атопических заболеваний — астмы и аллергического ринита (4,5). Социально-экономическое бремя АТД определяется цифрой в 3,8 млрд. дол. только в США ежегодно (6).

Конечной целью терапии АТД у детей является абсолютное излечение. Оптимально лечение должно быть начато как можно раньше, чтобы предотвратить трансэпидермальную потерю воды (которая является причиной развития ксероза, трещин, зуда и боли) и сохранить барьерную функцию кожи (нарушение которой приводит к раздражению и сенсибилизации) (7,8). Кроме того, данные последних исследований свидетельствуют о том, что у больного АТД в видимо неповрежденной коже присутствуют признаки субклинического воспаления, и выбор терапии с целью достижения ремиссии обязательно должен учитывать этот факт (9). К сожалению, на сегодняшний день полное излечение от АТД недоступно. Имеющиеся лекарственные средства сфокусированы в основном вокруг уменьшения выраженности и контроля мучительных симптомов заболевания. Учитывая, что хроническое течение воспалительного процесса АТД требует длительной терапии в течение нескольких лет и даже десяти-

летий, выбор должен быть сделан в пользу безопасных и хорошо переносимых средств.

Базовая топическая терапия АТД у детей раннего возраста включает эмоленты и топические кортикостероиды (ТКС). ТКС используются по необходимости в случае обострения, и могут быть рассмотрены в качестве проактивной поддерживающей интермиттирующей терапии для снижения риска рецидивов в области ранее пораженной кожи (9–15). Но применение ТКС ограничено местными и системными побочными эффектами, такими как атрофические изменения кожи, нарушение барьерной функции эпидермиса и системная абсорбция с последующим нарушением процессов роста у детей. При длительном применении ТКС эти риски неизбежны (16–20). И, несмотря на очевидную эффективность ТКС при АТД, негативные последствия их длительного использования породили среди пациентов такое явление как «стероидофобия», что приводит к отсутствию приверженности к режиму лечения и несоблюдению схемы терапии (21–23). Кроме того, надо отметить, что лишь несколько препаратов ТКС одобрены к применению у детей в возрасте младше 2 лет, и только на период 3–4 недель.

Два препарата из группы топических ингибиторов кальциневрина (ТИК) — пимекролимус 1% крем (Элидел®, Меда, Стокгольм, Швеция) и такролимус 0,03% мазь (Протопик®, Астеллас, Токио, Япония) — селективно ингибирующие синтез провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами и тучными клетками (24), присутствуют на рынке с 2000–2001 года и показаны к применению у пациентов с атопическим дерматитом в возрасте 2 лет и старше. В США и Европе применение ТИК у детей младше 2 лет на текущий момент не одобрено. Тем не менее, пимекролимус разрешен к применению у пациентов в возрасте 3 мес. и старше в некоторых других странах, например, в Австралии и в Рос-

сии. В январе 2006 года по требованию Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) на упаковке этих препаратов было размещено «предупреждение в черной рамке» с целью обратить особое внимание на отсутствие данных по безопасности их длительного применения, имеющийся теоретический риск развития злокачественных заболеваний кожи и лимфом, а также еще раз подчеркнуть нежелательность использования у детей младше 2 лет (25). Эта «черная рамка» на упаковке ТИК стала единственным случаем, когда решение о подобном предупреждении было принято на основании теоретических, а не фактических доказательных данных. Согласно обзору по безопасности от 2006 года Европейское медицинское агентство (ЕМА) также рекомендовало применять ТИК с осторожностью и ограниченно, в качестве второй линии терапии.

С тех пор прошло восемь лет, и настало время пересмотреть данные по эффективности и безопасности ТИК у детей раннего возраста с целью оценить, являются ли ограничения их использования и опасения, связанные с безопасностью, по-прежнему актуальными. Данная статья посвящена

в первую очередь препарату пимекролимус, нежели обоим ТИК, так как только пимекролимус был всесторонне изучен в рамках клинических исследований с участием более 4000 детей раннего возраста. Эффективность и безопасность такролимуса была описана лишь в одном открытом клиническом исследовании с участием 50 детей с АтД, ранее включенных в исследование фармакокинетики (26, 27). На основании результатов литературного поиска и экспертного мнения авторы статьи — рабочая группа из педиатров, дерматологов и аллергологов — разработали консенсусное решение относительно применения пимекролимуса у детей раннего возраста (пациентов в возрасте младше 2 лет) и безопасности ТИК в целом.

Клиническая эффективность пимекролимуса у детей раннего возраста

Высокая клиническая эффективность топических ингибиторов кальциневрина при АтД установлена в рамках нескольких клинических исследований. Применение пимекролимуса у детей позволяет

Таблица 1. Обзор клинических исследований пимекролимуса у детей раннего возраста

Исследование	Возрастная группа	Терапия	Дизайн исследования	Продолжительность
Petite (33)	>3—<12 мес.	Пимекролимус (n = 1205) ТКС (n = 1213)	Открытое, рандомизированное, в параллельных группах	5 лет
Исследование атопического марша (43)	3–18 мес.	Пимекролимус (n = 546) Плацебо ¹ (n = 545)	Двойное слепое, рандомизированное, в параллельных группах; с последующим открытым периодом применения пимекролимуса	3 года До 3 лет
Карр и соавт. (2002) (28)	3–23 мес.	Пимекролимус (n = 204) Плацебо (n = 47)	Двойное слепое, рандомизированное, в параллельных группах	1 год
Рарр и соавт. (2005) (29)	3–23 мес.	Пимекролимус 2 года (n = 76) Плацебо 1 год; пимекролимус 1 год (n = 15)	Открытое несравнительное исследование — продолжение исследования Карр и соавт. в течение года (28)	2 года
Но и соавт. (2003) (34)	3–23 мес.	Пимекролимус (n = 123) Плацебо (n = 63)	6-недельное рандомизированное двойное слепое исследование с последующим открытым 20-недельным периодом применения пимекролимуса	6 мес.
Kaufmann и соавт. (2004) (35)	3–23 мес.	Пимекролимус (n = 129) Плацебо (n = 66)	4-недельное рандомизированное двойное слепое исследование с последующим открытым 12-недельным периодом применения пимекролимуса и 4-недельным периодом наблюдения	20 нед.

ТКС, топические кортикостероиды

¹ Плацебо: в данном случае (и далее по тексту) имеется в виду крем, представляющий собой основу лекарственного средства (vehicle), без содержания активного вещества

значительно снизить частоту обострений (28, 29). Более того, проведенные исследования с участием детей и подростков показали, что длительная, проактивная терапия ТИК снижает риск рецидивов заболевания (9, 30–32).

Было проведено шесть клинических исследований пимекролимуса, где препарат получили более 4000 детей раннего возраста (Таблица 1). Одним из самых значимых является исследование Petite — крупнейшее (2418 пациентов) и наиболее продолжительное (дети получали лечение и наблюдались в течение первых 5–6 лет жизни) сравнительное исследование ТКС и ТИК при АтД. Это было открытое, рандомизированное исследование в параллельных группах. Терапия соответствовала условиям реальной клинической практики: ТКС применялись по показаниям, а пациенты из группы ТИК могли использовать ТКС краткосрочно, с целью купирования обострений (33).

Выбор ТКС варьировал в зависимости от принятой клинической практики в странах, и включал как низкой (гидрокортизона ацетат), так и умеренной степени активности (гидрокортизона бутират) препараты в виде крема и мази.

В клинических исследованиях применение пимекролимуса у детей приводило к очень быстрому улучшению симптоматики АтД. В исследовании

Petite более половины (53%) детей, пролеченных пимекролимусом в течение 3 недель, получили оценку 0 или 1 по шкале оценки исследователя (IGA), что означает практически полное отсутствие признаков заболевания (Рис. 1).

Средний показатель площади пораженной поверхности уменьшился с 16% исходно до 4% через 3 недели лечения пимекролимусом (33). В других исследованиях также было продемонстрировано быстрое исчезновение симптомов на фоне лечения пимекролимусом по сравнению с плацебо, например уменьшение Индекса распространенности и тяжести экземы (EASI) и уменьшение зуда (28, 34, 35). В рамках исследований максимальный эффект пимекролимуса развивался в первые 2 недели терапии. Со стороны зуда эффект был наиболее выраженным — облегчение наступало уже через 2 дня (35). Наблюдательные исследования применения пимекролимуса у детей раннего возраста в стандартной клинической практике также свидетельствуют о быстром улучшении состояния пациентов (36, 37).

Первичное улучшение клинической картины АтД, наблюдаемое у детей раннего возраста, получавших терапию пимекролимусом, стойко сохранялось в течение длительного времени, при этом с течением времени эффективность препарата прогрессивно возрастала. Результаты исследования Petite свидетельствуют о том, что 89% детей раннего возраста спустя 5 лет после лечения пимекролимусом получили оценку 0 или 1 по шкале (IGA) (Рис. 1) при том, что медиана площади поверхности тела, пораженной АтД, спустя 1,5 года уменьшилась до 0% (33). У пациентов, получавших ТКС в данном исследовании, были зарегистрированы аналогичные краткосрочные и долгосрочные улучшения клинической картины заболевания (51% и 92% пациентов получили оценку 0 или 1 по шкале IGA спустя 3 недели и 5 лет соответственно). Более того, лечение АтД пимекролимусом у детей раннего возраста в исследовании Petite было ассоциировано с существенным стероид-сберегающим эффектом: за 5 лет исследования в группе пимекролимуса медиана продолжительности применения ТКС составила 7 дней, а в группе ТКС — 178 дней. Это подтверждает снижение потребности в стероидах, которое наблюдалось в предшествующих краткосрочных исследованиях по пимекролимусу (28, 29).

Особенно следует отметить, что пимекролимус можно наносить на чувствительные участки кожи головы и шеи, которые являются местами типичной локализации атопического дерматита у детей раннего возраста. В исследовании Petite у 61% пациентов из группы пимекролимуса и 82% пациентов из группы ТКС оценка по шкале IGA составила 0 или 1 через 3 недели лечения. К концу 5-го года исследования она увеличилась до 97% в обе-

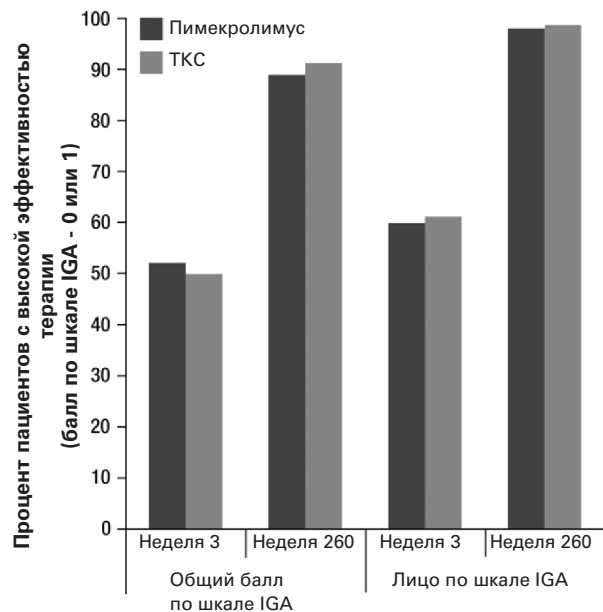


Рисунок 1. Процент пациентов, у которых наблюдалась хорошая эффективность лечения в исследовании Petite (популяция всех пациентов, которым было назначено лечение) (33). IGA, Глобальная шкала оценки исследователя; ТКС, топические кортикостероиды (ТКС слабой и средней активности применялись в соответствии с принятой клинической практикой).

их группах (33). В других исследованиях столь же уверенно было продемонстрировано снижение балла по шкале EASI (для кожи головы и шеи) на фоне терапии пимекролимусом по сравнению с плацебо (34,35).

Эффективность пимекролимуса для лечения АД у детей раннего возраста на самом деле означает спокойствие для их родителей. АД оказывает очень выраженное влияние на качество жизни больного ребенка и его семьи. Порой это заболевание воспринимается как более тяжелое по сравнению с другими похожими детскими болезнями, даже такими как астма (41,42). Терапия пимекролимусом позволяет улучшить качество жизни самих пациентов и семьи в целом (38–40).

Способен ли пимекролимус повлиять на прогрессию атопии? Этот вопрос был поставлен в ходе исследования атопического марша, в котором приняли участие 1087 детей раннего возраста. Дизайн исследования предполагал возможность использовать ТКС умеренной активности, если после трех дней применения пимекролимуса не наблюдалось улучшения. В исследовании не было отмечено различий между группами пимекролимуса и плацебо в отношении частоты развития астмы, пищевой аллергии, аллергического ринита и конъюнктивита. Тем не менее, следует заметить, что на результаты исследования повлияла неожиданно высокая частота преждевременного выхода из исследования, регистрируемая вслед за появлением на упаковке препарата предупреждения в черной рамке. Кроме того, ранее начало применения ТКС могло завуалировать возможные различия между группами (43).

Клиническая безопасность пимекролимуса у детей раннего возраста

Имеются убедительные доказательства того, что ТИК имеют благоприятный профиль безопасности и не вызывают тяжелых нежелательных явлений (НЯ) (44, 45). Согласно обобщенному анализу результатов клинических исследований по применению пимекролимуса у детей раннего возраста, реакции в месте нанесения препарата, такие как жжение, эритема и зуд, регистрировались менее чем у 1% детей данной возрастной группы (46). Наиболее распространенными НЯ, зарегистрированными у детей раннего возраста на фоне применения пимекролимуса, были типичные для детского возраста инфекции и заболевания (к примеру, назофарингит, лихорадка, инфекции верхних дыхательных путей и бронхит), которые встречались с аналогичной частотой в группе пимекролимуса и контрольной группе. Частота преждевременного прекращения лечения по причине НЯ обычно была низкой (<2%) (28, 29, 33–35, 43, 46). Результаты анализа данных по безопасности, полученных

в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения, в отношении детей раннего возраста свидетельствовали об отсутствии повышения риска системных инфекций на фоне применения пимекролимуса (относительный риск в сравнении с использованием плацебо составил [95% ДИ] 1,015 [0,88–1,18]) (47). Аналогичным образом, повышения общей частоты кожных инфекций на фоне применения пимекролимуса у детей раннего возраста в ходе обобщенного анализа данных краткосрочных клинических исследований выявлено не было (относительный риск в сравнении с использованием наполнителя лекарственной формы [95% ДИ] 1,118 [0,80–1,61]). Риск бактериальных, грибковых, паразитарных или вирусных кожных заболеваний в этих исследованиях также был аналогичным у пациентов, получавших пимекролимус или плацебо (Рис. 2) (46).

Основной целью исследования Petite было тщательное изучение безопасности пимекролимуса у детей раннего возраста, с учетом того, что в двух предшествующих базовых исследованиях было отмечено повышение частоты, хоть и статистически незначимое, определенных инфекций и заболеваний в группе пимекролимуса по сравнению с контрольной группой. Эти заболевания были расценены FDA как сигналы, связанные с безопасностью (28, 34, 48). Различия между группами можно

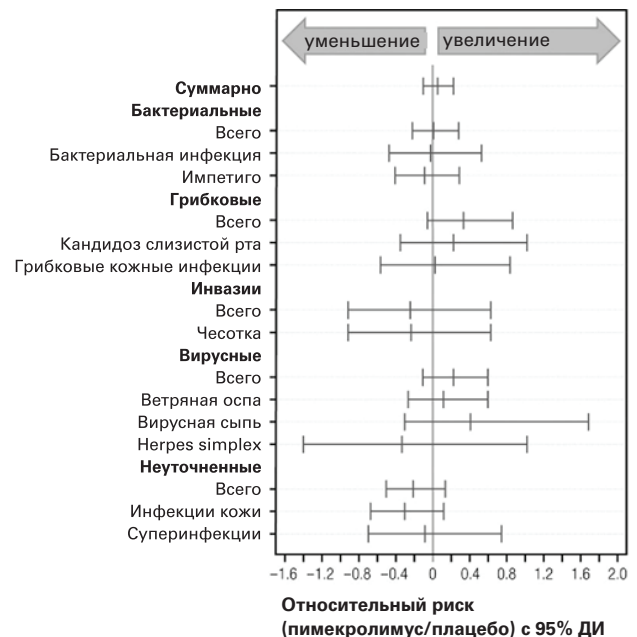


Рисунок 2 Относительный риск кожных инфекций у детей раннего возраста на основании коэффициента плотности частоты (на 1000 пациенто-месяцев наблюдения) в группах пимекролимуса и плацебо (46). ДИ, доверительный интервал.

было бы объяснить нарушением баланса при рандомизации в предшествующих исследованиях, что привело к существенному уменьшению количества пациентов в контрольных группах. В исследовании Petite общая оценка частоты и относительного риска инфекций и заболеваний, представляющих основной клинический интерес для FDA, не позволила выявить различий между группами пимекролимуса и ТКС (Таблица 2) (33). Также не было выявлено различий в отношении времени развития этих НЯ. Дополнительный статистический анализ для частых НЯ (использовалась повторная оценка регрессионной модели Пуассона) позволил установить, что у пациентов, получавших пимекролимус, наблюдалось больше случаев бронхита ($p = 0,02$), инфекционной экземы ($p < 0,001$), импетиго ($p = 0,045$) и назофарингита ($p = 0,04$). Подобное повышение не было расценено как клинически значимое, поскольку показатель межгрупповых раз-

личий в отношении частоты данных НЯ составил только 2–4%, и при этом не учитывалась статистическая поправка на множественное сравнение (33). В последующем было признано, что выдвинутые ранее опасения, связанные с безопасностью терапии, не были подтверждены в исследовании Petite.

Результаты исследований по изучению фармакокинетики пимекролимуса у детей младшего и старшего возраста продолжительностью до 1 года свидетельствуют о минимальной системной абсорбции после применения топического ингибитора кальциневрина, даже у пациентов с большой площадью поражения (49–53). Минимальная системная абсорбция пимекролимуса при местном применении обусловлена большой молекулярной массой и липофильностью (54). Для сравнения, даже краткосрочное местное применение гидрокортизона нового крема (1%) (4–106 г) у детей старшего возраста может приводить к повышению плазменной

Таблица 2. Приблизительные данные о частоте и относительном риске НЯ, представляющих основной клинический интерес, зарегистрированных в течение 5 лет исследования Petite (популяция для оценки безопасности) (33)

НЯ	Приблизительная частота (%)		
	Пимекролимус (n = 1205)	ТКС (n = 1213)	Относительный риск (95% ДИ)
Грипп	6,9	5,7	1,346 (0,90–2,01)
Прорезывание зубов	14,9	14,9	1,179 (0,90–1,54)
Ринит	13,9	13,4	1,149 (0,86–1,54)
Назофарингит	59,0	58,9	1,146 (1,01–1,30)
Гастроэнтерит	28,2	27,1	1,146 (0,97–1,35)
Средний отит	34,7	31,7	1,135 (0,95–1,35)
Рвота	22,5	21,3	1,116 (0,91–1,37)
Лихорадка	48,9	49,9	1,104 (0,96–1,26)
Диарея	31,9	31,4	1,081 (0,92–1,27)
Кашель	29,9	30,4	1,051 (0,87–1,27)
Фарингит	17,8	19,0	0,991 (0,75–1,31)
Гиперчувствительность	2,0	1,9	0,989 (0,46–2,13)
Инфекции верхних дыхательных путей	32,0	31,2	0,937 (0,74–1,18)
Инфекция глаза	0,3	0,3	0,871 (0,21–3,53)
Ринорея	6,8	6,8	0,804 (0,55–1,17)
Свистящее дыхание	5,6	5,3	0,752 (0,44–1,29)
Инфекции нижних дыхательных путей	3,7	4,5	0,749 (0,46–1,23)
Вирусная сыпь	3,0	4,1	0,719 (0,46–1,12)

НЯ, нежелательное явление; ДИ, доверительный интервал; Пимекролимус, крем 1%; ТКС, топические кортикостероиды. Относительный риск на основании коэффициента плотности частоты (пимекролимус в сравнении с ТКС) и 95%-ный ДИ оценивались с помощью регрессионной модели Пуассона; коэффициент плотности частот рассчитывался по формуле: $1000 \cdot \text{общее количество НЯ} / \text{общее время мониторинга в месяцах}$.

концентрации кортизола (55), хотя системная экспозиция более новых ТКС, таких как флутиказона пропионат, ниже (56). Системная абсорбция ТКС максимальна при нанесении на места с тонкой нежной кожей: так при нанесении на лицо она в 300 раз выше, чем при нанесении на подошву ступни (57).

Важно отметить, что в ходе клинических исследований не было свидетельств системной иммуносупрессии при топическом применении пимекролимуса у детей раннего возраста.

Результаты развернутого иммунологического обследования в рамках исследования Petite свидетельствуют о том, что пимекролимус не влияет на развитие иммунной системы. Ни пимекролимус, ни ТКС не оказывали влияния на Т-клеточное или В-клеточное звено иммунитета (33). Исследование Petite и предшествующее 2-годичное исследование свидетельствуют о том, что на фоне лечения пимекролимусом у детей с АтД наблюдается нормальный ответ на вакцинацию (от столбняка, дифтерии, кори, ветряной оспы и гепатита В) (33, 58).

Значительной проблемой применения ТКС, особенно при длительной терапии, является нарушение барьерной функции эпидермиса и атрофия кожи. Это особенно актуально для детей раннего возраста, поскольку эпидермис детской кожи на 20% тоньше взрослой (59). ТИК не нарушают барьерную функцию эпидермиса и не вызывают атрофию кожи, поскольку, в отличие от ТКС, не влияют на функцию фибробластов и продукцию коллагена (24, 60, 61). Обобщение результатов исследований с целью сравнительной оценки длительного действия пимекролимуса и ТКС на барьерную функцию кожи представлено в Таблице 3. В отличие от ТКС, пимекролимус не оказывал влияния на структуру эпидермиса и липидный слой (19). И ТКС, и пимекролимус улучшали целостность рогового слоя и когезию, а также улучшали эпидермальную дифференцировку (на основании оценки экспрессии филаггрина) (19, 20).

Особые проблемы, связанные с безопасностью

«Предупреждение в черной рамке», введенное в 2006 году, говорит о том, что долгосрочная безопасность ТИК не изучена, что в редких случаях у пациентов, получавших ТИК, наблюдались злокачественные заболевания кожи и лимфомы (48,62). Также, указано, что препараты не разрешены к применению у детей в возрасте младше 2 лет. На этикетке присутствует информация о том, что в исследованиях на животных и у пациентов с иммуносупрессией после трансплантации органов отмечалось повышение риска инфекций лимфом и злокачественных новообразований кожи при длительном системном применении ингибиторов кальциневрина (48,62), а долгосрочная безопас-

ность не изучена при периодическом применении более года (48, 62).

Однако на текущий момент есть достаточность доказательств отсутствия проблем, связанных с безопасностью ТИК. Несмотря на то, что термин «долгосрочное применение» не имеет четкого определения, результаты исследования Petite показали, что 5-летний курс интермиттирующей терапии пимекролимусом не сопровождался каким-либо из вышеупомянутых сигналов, связанных с безопасностью (33).

Более чем через 8 лет после введения «предупреждения в черной рамке» доказательств того, что ТИК вызывают злокачественные новообразования кожи или лимфомы, по-прежнему нет (25). Системная абсорбция этих препаратов, изученная в исследованиях по фармакокинетике, является слишком низкой, чтобы вызывать стойкую системную иммуносупрессию, необходимую для развития лимфомы (27, 49–53, 63, 64). В ходе первых доклинических исследований было показано, что крайне высокая системная экспозиция ТИК (значительно выше, чем можно было бы достичь при местном применении у человека) может привести к развитию лимфом у животных (25, 48, 62). Результаты одного 13-недельного исследования свидетельствуют о том, что применение пимекролимуса в форме спиртового раствора в дозе, в 47 раз превышающей максимально рекомендованную дозу для человека (на основании площади под кривой концентрация-время), приводило к развитию лимфомы у мышей (25, 48). Тем не менее, значение данной животной модели для человека является спорным, поскольку кожа мыши значительно более проницаема для молекул сходного размера с молекулой пимекролимуса, чем кожа человека (65). В долгосрочных исследованиях канцерогенности прием высоких доз ТИК в течение 2 лет не вызывал злокачественных новообразований кожи у мышей и крыс (25, 48, 62). Исследования на бесшерстных мышках показали, что пимекролимус и его основа усиливали УФ-опосредованный фотоканцерогенез по сравнению с отсутствием местной терапии. То же было справедливо и для такролимуса и его основы. Эти результаты послужили обоснованием для рекомендаций, помещенных на этикетку препарата, о необходимости избегать или минимизировать воздействие солнечных лучей (48, 62). После пересмотра имеющихся данных на Европейском дерматологическом форуме было решено, что четкие доказательства, свидетельствующие о том, что долгосрочное местное применение ТИК у человека вызывает фотоканцерогенез отсутствуют (66). Кроме того, в настоящее время FDA не рекомендует использовать модель бесшерстных мышей для изучения фотобезопасности (67). Следует отметить, что все активные препараты и их основы, протестированные с помощью данной модели, продемонстрирова-

Таблица 3. Действие длительной терапии пимекролимусом и ТКС на барьерную функцию кожи

Свойство	Исследования	Эффект ТКС	Эффект пимекролимуса	Источник
Строение/толщина эпидермиса	Оптическая когерентная томография, УЗИ, гистологическое исследование	-	Нейтральный/? +	Aschoff et al. (2011) (18) Queille-Rousselet al. (2001) (17)
Липидный слой/бислой	Трансмиссионная электронная микроскопия	-	Нейтральный/?+	Jensen et al. (2009) (19)
Целостность и межклеточные контакты рогового слоя	Трансэпидермальная потеря жидкости	+	+	Jensen et al. (2009) (19)
Дифференцировка эпидермиса	Экспрессия филагрина и лорицина	+	+	Jensen et al. (2009) (19) Jensen et al. (2012) (20)
Экспрессия антимикробного пептида	ИФА	-	?-	Jensen et al. (2011) (91)

ТКС, топические кортикостероиды.

ли повышение частоты появления папиллом кожи у грызунов.

Длительное системное применение ингибиторов кальциневрина (циклоспорин и такролимус) у лиц, перенесших трансплантацию органов, может привести к развитию лимфомы и рака кожи по причине иммуносупрессивного механизма действия данных препаратов. Риск развития лимфомы связан с усилением иммуносупрессии, что ведет к неспособности контроля над инфекцией вируса Эпштейна-Барра (68, 69). Увеличение продолжительности лечения и совокупной дозы иммуносупрессантов также повышает риск развития рака кожи: у пациентов, перенесших трансплантацию органов, он может достигать 40% в течение первых 5 лет (70, 71). Эти результаты свидетельствуют о том, что уровень системной экспозиции, приводящий к развитию лимфомы у лиц, перенесших трансплантацию органов, в 56–108 раз выше, чем тот, который достигается при топическом применении ингибиторов кальциневрина (72).

Редкие случаи развития лимфомы, зарегистрированные у пациентов, получавших ТИК, не характеризуются клиническими и гистологическими признаками, типичными для лимфом, развивающихся на фоне иммуносупрессии (64, 73). Типичными признаками лимфом, связанных с иммуносупрессией, являются узловые или экстранодальные опухоли с нетипичными локализациями, полиморфная крупноклеточная гистологическая картина, наличие генома ВЭБ в клетках лимфомы, возникновение В-клеточных лимфом через несколько недель, месяцев или лет иммуномодулирующей терапии, а также спонтанная регрессия после прекращения терапии (65, 73). Вполне вероятно, что у пациентов с зарегистрированным развитием лим-

фомы на фоне терапии ТИК в действительности могла иметься ранняя форма кожной Т-клеточной лимфомы, которая была ошибочно диагностирована как АтД (65). Следует отметить, что среди 2418 пациентов, рандомизированных в исследовании Petite, не было выявлено ни одного случая лимфомы, однако данное исследование изначально не было направлено на оценку риска злокачественных новообразований (33).

В пяти эпидемиологических исследованиях, в которых приняли участие более 6,5 млн. пациентов с АтД, не было получено доказательств, свидетельствующих о повышении риска развития лимфом на фоне терапии пимекролимусом (Таблица 4) (25, 74–77). В крупнейшем из этих исследований, в которое было включено более 3,5 млн. пациентов с АтД, на фоне терапии пимекролимусом не было выявлено случаев развития лимфом (76). Также отсутствуют эпидемиологические данные, указывающие на связь между применением ТИК и злокачественными новообразованиями кожи (меланома и другие типы) (78). Результаты обработки данных опросника, отправленного 5000 взрослым пациентам с АтД в рамках исследования случай-контроль, свидетельствуют о снижении риска злокачественных новообразований кожи немеланомного типа у пациентов, получавших терапию ТИК (отношение шансов с поправкой [95% ДИ] 0,54 [0,41–0,69]; Рис. 3) (79). В ретроспективном наблюдательном когортном исследовании на 953 064 пациентах с АтД не было выявлено связи между применением пимекролимуса и развитием меланомы (отношение рисков с поправкой [95% ДИ] 0,69 [0,37–1,28]) (75).

При изучении данных постмаркетингового наблюдения и данных проспективных регистров не было выявлено повышения риска развития лим-

Таблица 4. Эпидемиологические исследования, касающиеся риска развития лимфомы при топическом применении пимекролимуса

Исследование	Пациенты (n)	Дизайн	Риск развития лимфомы на фоне применения пимекролимуса
Arellano et al. (2007) (74)	293 253	Когортное исследование случай-контроль с использованием базы данных PharMetrics	Отсутствие повышения риска развития лимфомы при применении пимекролимуса: отношение шансов с поправкой 0,8; 95% ДИ 0,4–1,6
Arana et al. (2011) (25)	625 915	Когортное исследование случай-контроль с использованием базы данных PharMetrics (продолжение предыдущего исследования)	Отсутствие повышения риска развития лимфомы при применении пимекролимуса: отношение шансов с поправкой 0,76; 95% ДИ 0,54–1,08 Отсутствие повышения риска развития Т-клеточной лимфомы при применении пимекролимуса: отношение шансов с поправкой 0,85; 95% ДИ 0,25–2,90
Hui et al. (2009) (75)	953 064	Ретроспективное когортное исследование с использованием регистров Kaiser Permanente California	Отсутствие повышения риска развития Т-клеточной лимфомы при применении пимекролимуса: отношение шансов с поправкой 2,32; 95% ДИ 0,89–6,07
Arellano et al. (2009) (76)	3 500 194	Когортное исследование случай-контроль с использованием базы данных Британской системы оздоровления	У пациентов, получавших пимекролимус, случаев лимфомы выявлено не было
Schneeweiss et al. (2009) (77)	1 200 645	Когортное исследование с подбором по показателю предрасположенности с использованием данных о медицинской страховке	Повышения риска развития лимфомы при применении пимекролимуса, по сравнению с отсутствием лечения, выявлено не было: отношение шансов 1,79; 95% ДИ 0,92–3,48 Повышения риска развития лимфомы при применении пимекролимуса, по сравнению с применением такролимуса, выявлено не было: отношение шансов 1,16; 95% ДИ 0,74–1,82 Повышения риска развития лимфомы при применении пимекролимуса, по сравнению с ТКС, выявлено не было: отношение шансов 1,15; 95% ДИ 0,49–2,72

ДИ, доверительный интервал; ТКС, топические кортикостероиды.

фом при применении ТИК (25). При анализе последних актуальных данных постмаркетингового наблюдения по пимекролимусу с 2012 по 2013 год было зарегистрировано только два новых случая развития лимфомы (неопубликованные данные Меда). В соответствии с предыдущими анализами, можно сказать, что было зарегистрировано лишь небольшое количество случаев развития лимфом, которое было ниже, чем ожидаемая частота в исследуемой популяции (25, 80). Результаты одного из предыдущих анализов свидетельствуют о том, что частота случаев развития лимфомы на фоне применения пимекролимуса, идентифицированная в ходе постмаркетингового наблюдения, в 54

раза ниже, чем в общей популяции (0,41/100 000 и 22,0/100 000 пациенто-лет экспозиции соответственно) (80). Аналогичным образом, данные регистра по экземе у детей (Paediatric Eczema Elective Registry, PEER), в котором с 2004 года регистрируются результаты наблюдения за пациентами 2–17 лет, получающими пимекролимус в рамках лечения АД, позволили выявить только 4 случая лимфомы за последние 10 лет. Эти случаи не относились к типу лимфом, которые обычно связаны с иммуносупрессией.

В настоящее время отсутствуют клинические доказательства, четко свидетельствующие о том, что применение ТИК ассоциировано с повышением

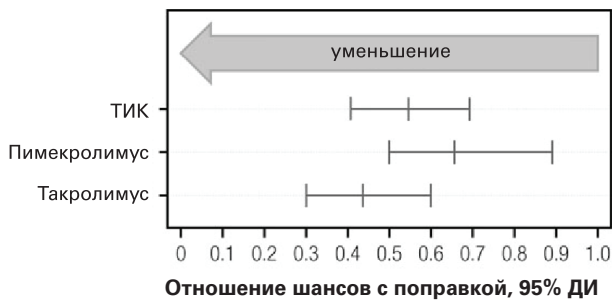


Рисунок 3. Отношение шансов для злокачественных новообразований кожи немеланомного типа при применении топических ингибиторов кальциневрина (79). Отношение шансов рассчитано с поправкой на возраст, пол, атопический дерматит в анамнезе и немеланомные злокачественные новообразования кожи в анамнезе. ДИ, доверительный интервал.

риска инфекций. Следует учитывать, что пациенты с АтД имеют предрасположенность к инфекциям по причине нарушения барьерной функции кожи и клеточного иммунитета (81). Повышения общего риска кожных инфекций у детей в клинических исследованиях пимекролимуса выявлено не было (относительный риск в сравнении с основой [95% ДИ] составил 0,78 [0,62–1,00]), однако могло наблюдаться небольшое повышение риска вирусных инфекций кожи (1,80 [0,98–3,62]), в особенности герпетической экземы (47). В клинических исследованиях применения пимекролимуса у взрослых пациентов повышения общего риска кожных инфекций не наблюдалось (относительный риск в сравнении с основой [95% ДИ] 1,3 [0,9–1,8]). Это же относилось и к вирусным инфекциям кожи (относительный риск в сравнении с основой [95% ДИ] 1,1 [0,7–2,0]) (44). Аналогичным образом, отсутствуют факты, доказывающие повышение риска кожных инфекций при длительной терапии такролимусом (82).

Обсуждение

Таким образом, в настоящий момент мы имеем парадокс, заключающийся в том, дети раннего возраста — это популяция, наиболее подверженная АтД, которая при этом лучше всего отвечает на терапию, и, работая с которой, у нас есть возможность остановить прогрессию атопии — предотвратить атопический марш с дальнейшим развитием аллергического ринита и астмы (83). И тем не менее, среди средств, разрешенных к применению в данной возрастной группе, доступны только ТКС. Потребность в наличии безопасных и эффективных альтернативных препаратов, допустимых для использования у детей и на чувствительных участках кожи (на-

пример, на лице), остается нереализованной. Несмотря на наличие большого количества данных, свидетельствующих о безопасности и клинической эффективности применения ТИК, и в частности пимекролимуса, у детей раннего возраста, ограничивающие указания на этикетке препарата не дают возможность использовать его в США и Европе.

В реальности, эти ограничения означают, что дети раннего возраста, страдающие АтД, которым не подходит терапия ТКС, не имеют альтернативного варианта лечения. Кроме того, длительная безопасность ТКС у детей раннего возраста не была специально изучена, и длительность их применения ограничена 4 неделями или менее, в зависимости от типа ТКС и локальной инструкции по применению (25). Для сравнения, длительная безопасность пимекролимуса была тщательно изучена в рамках клинических исследований продолжительностью до 5 лет (33, 43, 46). ТИК не вызывают атрофию кожи и абсолютно безопасны и эффективны при нанесении на чувствительные участки кожи (17, 84).

В настоящий момент нет достаточного основания для запрета применения пимекролимуса у детей раннего возраста.

Нежелательные эффекты ТКС заставляют многих родителей детей больных АтД использовать кремы с экстрактами растений. Многие из них содержат сильные и очень сильные ТКС, аллергены, раздражающие вещества, и даже бактериальные патогены (85, 86). В крупном эпидемиологическом исследовании, проведенном в США, было продемонстрировано, что у детей с АтД, которые использовали кремы с экстрактами растений и альтернативные терапевтические средства, частота обострений была значимо выше (87). Пимекролимус был бы более безопасной альтернативой ТКС, нежели растительные препараты.

С момента введения «предупреждения» на упаковке ТИК прошло много лет, и за это время не появилось доказательств причинно-следственной связи между их применением и повышением риска развития лимфом или злокачественных заболеваний кожи. Безопасность ТИК подверглась всестороннему изучению в ходе клинических исследований, эпидемиологических исследований и постмаркетингового наблюдения (25, 33, 43, 44, 74–77). Опасения, связанные с риском развития рака после применения ТИК, имеют лишь теоретические основания. При этом фактические доказательные данные свидетельствуют о том, что преимущества от применения ТИК с целью лечения АтД перевешивают все возможные теоретические риски. Безопасность ТИК признана многими профессиональными дерматологическими и педиатрическими организациями (15, 88–90).

Наличие «предупреждения в черной рамке» несет в себе массу последствий для пациентов с АтД. Решение, принятое на основании лишь те-

оретического заключения, привело к тому, что ТИК не доступны большому количеству пациентов по причине отсутствия возмещения расходов через страховые компании, а также нежелания врачей назначать ТИК в силу административных причин и страха судебных разбирательств. Это «предупреждение» привело к тому, что ТИК нельзя использовать у детей раннего возраста, страдающих АтД, которые могли бы получить максимум пользы от их использования. Более старшие дети и их родители отвергают эффективные препараты, опираясь на теоретические недоказанные заключения о рисках. «Предупреждение» посеяло страх среди пациентов (и их семей), которые используют или рассматривают возможность использования ТИК. И, в конце концов, наличие этого «предупреждения» оказало негативное влияние на проведение клинических исследовательских программ, посвященных применению ТИК у детей, и в целом любых программ по лечению АтД у детей.

Консенсусные рекомендации

На основании обзора литературы и собственного клинического опыта авторы пришли к заключению, что пимекролимус в виде крема и такролимус в виде мази (для которого опубликовано меньше данных) являются безопасными и эффективными препаратами для лечения детей в возрасте старше трех месяцев, страдающих атопическим дерматитом. Авторы считают, что имеющиеся ограничения, отраженные на этикетках препаратов в странах Европы и США, более не являются обоснованными. В частности, ТИК можно наносить даже на очень чувствительные участки кожи у детей раннего возраста (например, лицо, являющееся типичной локализацией проявлений АтД). Таким образом, учитывая всеобъемлющее исследование безопасности ТИК в течение последних 8 лет, авторы рекомендуют регуляторным органам пересмотреть необходимость размещения «предупреждения в черной рамке» на упаковке ТИК, что позволит пациентам с АтД получать эффективный препарат с достаточно широко изученным профилем безопасности.

Благодарности

Мы благодарим Дэвида Харриссона (Medscript Communications) за помощь в написании рукописи. Финансирование и организация экспертного совета для разработки рекомендаций проведены при поддержке Общества содействием исследованиям и обучения в дерматологии (Gesellschaft zur Forderung der dermatologischen Forschung und Fortbildung e.V.)

Конфликты интересов

Thomas Luger читал лекции для компании Astellas, а также читал лекции, будучи членом экспертного совета и участвуя в проведении исследований, для компаний Meda и Novartis. Mark Boguniewicz ранее проводил исследования для компании Novartis и исследования, спонсируемые компанией Astellas. Warner Carr проводил устные выступления для компании AZ, проводил устные выступления и давал консультации для компаний Meda и TEVA, а также был консультантом компании Merck. Michael Cork был членом экспертного совета и читал лекции для компаний Meda, Novartis и Astellas, а также проводил исследования для компаний Novartis и Astellas. Mette Deleuran была членом экспертного совета и читала лекции для компаний Meda и Astellas. Lawrence Eichenfield проводил исследования для компании Astellas (без получения гонорара) и был консультантом компании Valeant. Regina Folster-Holst читала лекции и проводила исследования для компаний Astellas и Novartis. Carlo Gelmetti был консультантом компании La Roche-Posay, читал лекции и давал консультации для компаний Bayer, Beiersdorf и Pierre-Fabre, а также проводил устные выступления для компании Meda. Adelaide Hebert работала в DSMB компаний Novartis и Valeant, читала лекции для компании Astellas, а также ранее получала гонорары за научно-исследовательскую работу от компаний Astellas, Novartis и GlaxoSmithKline, все деньги были направлены в Хьюстонскую медицинскую школу Техасского Университета (Хьюстон, Техас). Antonella Murago проводила устные выступления и давала консультации для компании Meda, а также была членом экспертного совета компании Nutricia. Arnold Oranje был консультантом компаний La Roche Posay, GSK-Stiefel, Johnson & Johnson (экспертный совет исследования), Procter & Gamble и Pierre Fabres (группа по пропранололу), в течение последних двух лет читал лекции для компаний Fagron, La Roche Posay, Meda и Texamed, а также получал поддержку в проведении исследований от компаний Fagron bv, Molnlycke и Schering-Plough. Amy Paller проводила исследования для компании Astellas (без получения гонорара). Carle Paul — бывший консультант и исследователь компаний Novartis и Astellas. Luis Puig был членом экспертного совета компании Meda, ранее был консультантом и исследователем компании Novartis. Johannes Ring был членом экспертного совета компаний Novartis, Astellas и Meda. Elaine Siegfried была консультантом компании Valeant. Jonathan Spergel был членом экспертного совета компании Novartis. Alain Taieb получил грант от компании Astellas за продолжающееся в настоящее время исследование по витилиго. Antonio Torrelo был членом экспертного совета и читал лекции для компании Meda, а также читал лекции для компании Astellas. Thomas Werfel читал лекции для компаний Meda и Astellas. Ulrich Wahn получал гонорар за консультации от компании Bayer Consumer Care. Philippe Eigenmann, Harald Gollnick, Eckard Hamelmann и Georg Stingl заявили об отсутствии конфликтов интересов.

References

1. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7(Suppl 1): S4.
2. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483–94.
3. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925–31.
4. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 67–73.
5. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, Bilker W, Leclerc P, Margolis DJ. The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 68–73.
6. Mancini AJ, Kaulback K, Chamlin SL. The socioeconomic impact of atopic dermatitis in the United States: a systematic review. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 1–6.
7. Elias PM, Hatano Y, Williams ML. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1337–43.
8. Lee HJ, Lee SH. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6: 276–87.
9. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Are the concepts of induction of remission and treatment of subclinical inflammation in atopic dermatitis clinically useful? *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1615–25.
10. Hanin J, Gupta AK, Rajagopalan R. Intermittent dosing of .uticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2002; 147: 528–37.
11. Peserico A, Stadtler G, Sebastian M, Fernandez RS, Vick K, Bieber T. Reduction of relapses of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate cream twice weekly in addition to maintenance treatment with emollient: a multicentre, randomized, double-blind, controlled study. *Br J Dermatol* 2008; 158: 801–7.
12. Berth-Jones J, Damstra RJ, Golsch S, et al. Twice weekly .uticasone propionate added to emollient maintenance treatment to reduce risk of relapse in atopic dermatitis: randomized, double blind, parallel group study. *BMJ* 2003; 326: 1367.
13. Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, Gerretsen AL, Mulder PG, Oranje AP. Efficacy and safety of .uticasone propionate 0.005% ointment in the long-term maintenance treatment of children with atopic dermatitis: differences between boys and girls? *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 59–66.
14. Van Der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PG, Eggink HF, Coenraads PJ. The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical .uticasone propionate. The Netherlands Adult Atopic Dermatitis Study Group. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1114–21.
15. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1045–60.
16. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 1–15.
17. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy *Pediatric Allergy and Immunology* 26 (2015) 306–315. 2015 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd Pimecrolimus in infants with AD Luger et al. when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 144: 507–13.
18. Aschoff R, Schmitt J, Knuschke P, Koch E, Brautigam M, Meurer M. Evaluation of the atrophogenic potential of hydrocortisone 1% cream and pimecrolimus 1% cream in uninvolved forehead skin of patients with atopic dermatitis using optical coherence tomography. *Exp Dermatol* 2011; 20: 832–6.
19. Jensen JM, Pfeiffer S, Witt M, et al. Different effects of pimecrolimus and betamethasone on the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: R19–28.
20. Jensen JM, Scherer A, Wanke C, et al. Gene expression is differently affected by pimecrolimus and betamethasone in lesional skin of atopic dermatitis. *Allergy* 2012; 67: 413–23.
21. Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency. *Br J Dermatol* 2011; 165: 808–14.
22. Krejci-Manwaring J, Tusa MG, Carroll C, et al. Stealth monitoring of adherence to topical medication: adherence is very poor in children with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 211–6.
23. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142: 931–6.
24. Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D, Luger TA. Pimecrolimus – an anti-inflammatory drug targeting the skin. *Exp Dermatol* 2004; 13: 721–30.
25. 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.
26. Mandelin JM, Rubins A, Remitz A, et al. Long-term efficacy and tolerability of tacrolimus 0.03% ointment in infants: a two-year open-label study. *Int J Dermatol* 2012; 51: 104–10.
27. Reitamo S, Mandelin J, Rubins A, et al. The pharmacokinetics of tacrolimus after .rst and repeated dosing with 0.03% ointment in infants with atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 2009; 48: 348–55.
28. Kapp A, Papp K, Bingham A, 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.
29. Papp KA, Werfel T, Folster-Holst R, et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 240–6.
30. Paller AS, Eichen.eld LF, Kirsner RS, Shull T, Jaracz E, Simpson EL. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. *Pediatrics* 2008; 122: e1210–8.
31. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1348–56.
32. Ruer-Mulard M, Aberer W, Gunstone A, et al. Twice-daily versus once-daily applications of pimecrolimus cream 1% for the prevention of disease relapse in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 551–8.
33. Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and ef.cacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics* 2015; 135: 597–606.
34. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al. Safety and ef.cacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003; 142: 155–62.
35. Kaufmann R, Folster-Holst R, Hoger P, et al. Onset of action of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic eczema in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1183–8.
36. Lubbe J, Friedlander SF, Cribier B, et al. Safety, ef.cacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7: 121–31.
37. Ring J, Abraham A, de Cuyper C, et al. Control of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% under daily practice conditions: results of a > 2000 patient study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 195–203.
38. McKenna SP, Whalley D, de Prost Y, et al. Treatment of paediatric atopic dermatitis with pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981): impact on quality of life and health-related quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 248–54.
39. Whalley D, Huels J, McKenna SP, Van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics* 2002; 110: 1133–6.
40. Staab D, Kaufmann R, Brutigam M, Wahn U. Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parents' quality of life: a multicenter, randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 527–33.
41. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 984–92.
42. Chamlin SL, Chren MM. Quality-of-life outcomes and measurement in childhood atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30: 281–8.
43. Hanin JM, Boguniewicz M, Eichen.eld L, et al. A long-term study of safety and allergic comorbidity development in a randomized trial of pimecrolimus cream in infants with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2010; 130: Abstract 328.
44. Langley RG, Luger TA, Cork MJ, Schneider D, Paul C. An update on the safety and tolerability of pimecrolimus cream 1%: evidence from clinical trials and post-marketing surveillance. *Dermatology* 2007; 215(Suppl 1): 27–44.
45. McCollum AD, Paik A, Eichen.eld LF. The safety and ef.cacy of tacrolimus ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2010; 27: 425–36.
46. Paul C, Cork M, Rossi AB, Papp KA, Barbier N, de Prost Y. Safety and tolerability of 1% pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics* 2006; 117: e118–28.
47. Eichen.eld LF, Thaci D, de Prost Y, Puig L, Paul C. Clinical management of atopic eczema with pimecrolimus cream 1% (Elidel) in paediatric patients. *Dermatology* 2007; 215(Suppl 1): 3–17.
48. Elidel (pimecrolimus cream 1%). US prescribing information. Novartis. 2010.
49. Lakhanpaul M, Davies T, Allen BR, Schneider D. Low systemic exposure in infants with atopic dermatitis in a 1-year pharmacokinetic

- study with pimecrolimus cream 1%. *Exp Dermatol* 2006; **15**: 138–41.
50. Allen BR, Lakhanpaul M, Morris A, et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child* 2003; **88**: 969–73.
 51. Harper J, Green A, Scott G, et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; **144**: 781–7.
 52. Staab D, Pariser D, Gottlieb AB, et al. Low systemic absorption and good tolerability of pimecrolimus, administered as 1% cream (Elidel) in infants with atopic dermatitis—a multicenter, 3-week, open-label study. *Pediatr Dermatol* 2005; **22**: 465–71.
 53. Eichenfeld LF, Ho V, Matsunaga J, Leclerc P, Paul C, Hanin JM. Blood concentrations, tolerability and efficacy of pimecrolimus cream 1% in Japanese infants and children with atopic dermatitis. *J Dermatol* 2007; **34**: 231–6.
 54. Billich A, Aschauer H, Aszodi A, Stuetz A. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. *Int J Pharm* 2004; **269**: 29–35.
 55. Turpeinen M, Salo OP, Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone. *Pediatric Allergy and Immunology* 26 (2015) 306–315. © 2015 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd Luger et al. Pimecrolimus in infants with AD on adreno-cortical responsiveness in infants with severe skin disease. *Br J Dermatol* 1986; **115**: 475–84.
 56. Hulstsch T, Kapp A, Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology* 2005; **211**: 174–87.
 57. Feldmann RJ, Maibach HI. Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man. *J Invest Dermatol* 1967; **48**: 181–3.
 58. Papp KA, Breuer K, Meurer M, et al. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2005; **52**: 247–53.
 59. Stamatias GN, Nikolovski J, Luedtke MA, Kollias N, Wiegand BC. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol* 2010; **27**: 125–31.
 60. Haapasaari KM, Risteli J, Karvonen J, Oikarinen A. Effect of hydrocortisone, methylprednisolone aceponate and momethasone furoate on collagen synthesis in human skin in vivo. *Skin Pharmacol* 1997; **10**: 261–4.
 61. Oikarinen A, Haapasaari KM, Sutinen M, Tasanen K. The molecular basis of glucocorticoid-induced skin atrophy: topical glucocorticoid apparently decreases both collagen synthesis and the corresponding collagen mRNA level in human skin in vivo. *Br J Dermatol* 1998; **139**: 1106–10.
 62. Protopic (tacrolimus 0.03% and 0.1% ointment). US prescribing information. Astellas. 2012.
 63. Krueger GG, Eichenfeld L, Goodman JJ, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adult and pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2007; **6**: 185–93.
 64. Bieber T, Cork M, Ellis C, et al. Consensus statement on the safety profile of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology* 2005; **211**: 77–8.
 65. Ormerod AD. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol* 2005; **153**: 701–5.
 66. 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.
 67. US Department of Health and Human Services FaDA. Guidance for industry. M3 (R2) nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. Available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm073246.pdf>. (Accessed July 2014).
 68. Opelz G, Dohler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004; **4**: 222–30.
 69. Ganschow R, Schulz T, Meyer T, Broering DC, Burdelski M. Low-dose immunosuppression reduces the incidence of post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver graft recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; **38**: 198–203.
 70. Stocketh E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res* 2002; **160**: 251–8.
 71. Ulrich C, Schmook T, Sachse MM, Sterry W, Stocketh E. Comparative epidemiology and pathogenic factors for nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. *Dermatol Surg* 2004; **30**: 622–7.
 72. Fitzsimmons W. Pharmacology of tacrolimus ointment. Available at http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/slides/3659s1_02_tzsimmons.ppt. (Accessed July 2014).
 73. Fonacier L, Spergel J, Charlesworth EN, et al. Report of the Topical Calcineurin Inhibitor Task Force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; **115**: 1249–53.
 74. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernandez C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; **127**: 808–16.
 75. Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother* 2009; **43**: 1956–63.
 76. Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Fernandez-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **123**: 1111–6.
 77. Schneeweiss S, Doherty M, Zhu S, et al. Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium-to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma. *Dermatology* 2009; **219**: 7–21.
 78. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol* 2011; **165**: 465–73.
 79. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology* 2007; **214**: 289–95.
 80. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs* 2013; **15**: 303–10.
 81. Lübke J. Secondary infections in patients with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2003; **4**: 641–54.
 82. Fleischer AB Jr, Ling M, Eichenfeld 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.
 83. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; **112**: S118–27.
 84. Luger T, De Raevae L, Gelmetti C, et al. Recommendations for pimecrolimus 1% cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. *Eur J Dermatol* 2013; **23**: 758–66.
 85. Carr J, Akram M, Sultan A, et al. Contamination of emollient creams and ointments with *Staphylococcus aureus* in children with atopic dermatitis. *Dermatitis* 2008; **19**: 282.
 86. Na'was T, Alkofahi A. Microbial contamination and preservative efficacy of topical creams. *J Clin Pharm Ther* 1994; **19**: 41–6.
 87. Silverberg JI, Lee-Wong M, Silverberg NB. Complementary and alternative medicines and childhood eczema: a US population-based study. *Dermatitis* 2014; **25**: 246–54.
 88. Eichenfeld LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; **71**: 116–32.
 89. Schneider L, Tilles S, Lio P, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol* 2013; **131**: 295–9.
 90. Segal AO, Ellis AK, Kim HL. CSACI position statement: safety of topical calcineurin inhibitors in the management of atopic dermatitis in children and adults. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; **9**: 24.
 91. Jensen JM, Ahrens K, Meingassner J, et al. Differential suppression of epidermal antimicrobial protein expression in atopic dermatitis and in EFAD mice by pimecrolimus compared to corticosteroids. *Exp Dermatol* 2011; **20**: 783–8.