
Tinjauan Pustaka

CALCINEURIN INHIBITOR TOPIKAL DALAM BIDANG DERMATOLOGI

Ninda Sari

Rumah Sakit Tingkat II Iskandar Muda, Banda Aceh

ABSTRAK

Beberapa dermatosis terjadi akibat ketidakseimbangan jalur imunologi. Imunomodulator dapat berfungsi sebagai imunostimulan atau imunosupresan. Pengobatan konvensional kelainan-kelainan inflamasi kulit umumnya menggunakan kortikosteroid topikal, tetapi penggunaan klinis terbatas oleh potensi efek samping lokal dan sistemik. Imunomodulator topikal yang terkini dikembangkan dan telah mendapat lisensi dari Food and Drug Administration (FDA) yaitu salap takrolimus dan krim pimekrolimus. Calcineurin inhibitor topikal dianggap sebagai alternatif pengganti kortikosteroid yang aman dan efektif, meskipun masih digolongkan dalam kategori C. Mekanisme kerja obat topikal tersebut dengan menghambat maturation dan aktivasi sel T melalui kompleks protein sitotlitik. Efek samping yang sering terjadi adalah efek lokal berupa pruritus atau rasa panas, tanpa menimbulkan efek sistemik. Kedua obat tersebut disetujui untuk pengobatan dermatitis atopik, namun dapat juga digunakan untuk kelainan-kelainan inflamasi kulit lainnya seperti psoriasis, vitiligo, dermatitis kontak, dermatitis seboroik, liken planus, reaksi reversal dan pioderma gangrenosum. Obat topikal ini tidak menyebabkan atrofi kulit, telangiectasia, striae ataupun toksisitas sistemik.

Kata Kunci: Calcineurin inhibitor topikal, takrolimus, pimekrolimus

TOPICAL CALCINEURIN INHIBITOR IN DERMATOLOGY

ABSTRACT

Some dermatoses occur as a result of immunological imbalance. Immunomodulators may act as immunostimulants or immunosuppressants. Conventional treatment of skin inflammatory disorders commonly uses topical corticosteroids, but clinical use is limited by potential local and systemic side effects. Current topical immunomodulator developed and licensed by the Food and Drug Administration (FDA) is the tacrolimus and pimecrolimus cream. Topical calcineurin inhibitors are regarded as a safe and effective alternative to corticosteroids, although they are classified under category C. The mechanism of action of such topical drugs by inhibiting maturation and activation of T cells via the cytolytic protein complex. Common side effects are local effects of pruritus or burning, without causing systemic effects. Both drugs are approved for the treatment of atopic dermatitis, but may also be used for other skin inflammatory disorders such as psoriasis, vitiligo, contact dermatitis, seborrhoeic dermatitis, lichen planus, reversal reactions and pioderma gangrenosum. These topical agents do not cause skin atrophy, telangiectasia, striae or systemic toxicity.

Keywords: Topical calcineurin inhibitors, tacrolimus, pimecrolimus

Korespondensi:
Jl. T. Angkasa Bendaara, Kec Kuta Alam, Banda Aceh 24415
Telp/fax: 0651-24712/ 0651-22550
Email: ninda.sari2000@gmail.com

PENDAHULUAN

Imunomodulator topikal yang baru dengan aktivitas antilimfositik selektif yang sama dengan siklosporin telah dikembangkan.¹ Takrolimus merupakan makrolid yang dihasilkan oleh *Streptomyces tsukabaensis*.^{2,3} Sedangkan pimekrolimus adalah makrolid lainnya dengan struktur yang tidak identik dengan takrolimus,² dan derivat *ascomycin* yang diisolasi dari produk fermentasi *Streptomyces hygroscopicus var.ascomycetus*.^{3,4} Takrolimus dan pimekrolimus bekerja dengan cara menghambat aktivasi sel-sel T melalui ikatan dengan *macrophillin-12* dan mencegah *calcineurin-dependent nuclear transcription factor*, sehingga tidak terjadi transkripsi dan pelepasan sitokin-sitokin sel *Thelper* (Th)-1 maupun Th-2, serta mediator sel mast.^{3,5}

Penggunaan takrolimus dan pimekrolimus topikal telah disetujui oleh FDA untuk dermatitis atopik (DA), tetapi juga efektif untuk beberapa dermatosis yang responsif terhadap kortikosteroid.⁶ Salap takrolimus tersedia dalam dua konsentrasi yaitu 0,03% dan 0,1%, tetapi pasien berusia dua hingga 15 tahun hanya direkomendasikan yang 0,03%.⁷ FDA menyetujui penggunaan pimekrolimus untuk pasien-pasien berusia dua tahun atau lebih.⁵ Namun, beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa pimekrolimus aman dan efektif untuk bayi berusia tiga bulan.⁴

Kelebihan utama obat tersebut adalah dapat digunakan untuk area-area kulit yang sensitif, misalnya wajah dan fleksura.¹ Obat topikal ini tidak menyebabkan atrofi kulit, telangiectasia, striae, dan tidak memengaruhi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal.^{1,7,8} Hingga saat ini belum terdapat penelitian tentang efek takrolimus dan pimekrolimus terhadap kehamilan dan menyusui, walaupun diketahui bahwa obat tersebut dapat masuk ke plasenta dan air susu ibu, menyebabkan hiperkalsemi dan disfungsi renal pada fetus.^{6,9} Kedua obat tersebut dimasukkan dalam kategori C.⁶

Interaksi antara pimekrolimus dan takrolimus dengan obat-obat lainnya belum dievaluasi secara sistematis. FDA menyarankan bahwa penggunaan CYP3A inhibitors (contohnya eritromisin, itrakonazole, ketokonazole, flukonazole, simetidine, atau *calcium channel blockers*) secara bersamaan harus dilakukan di bawah pengawasan.^{10,11}

Aplikasi inhibitor calcineurin pada penyakit kulit

Dermatitis atopik

Kortikosteroid topikal paling sering digunakan untuk pengobatan DA, namun memiliki risiko yang lebih besar untuk terjadinya absorpsi perkutan.⁸ Takrolimus diindikasikan untuk DA sedang hingga berat.^{7,12} Pengobatan pada pasien dewasa dimulai dengan salap takrolimus 0,1% dua kali sehari selama 3-4 minggu, kemudian

dapat diturunkan konsentrasi dan frekuensi pengolesan. Pasien anak disarankan untuk memulai pengobatan dengan salap takrolimus 0,03% dua kali sehari selama 3-4 minggu, dilanjutkan pengolesan sekali sehari hingga lesi membaik.¹³ Hasil penelitian menunjukkan salep takrolimus sama efektifnya dengan kortikosteroid topikal,⁷ bahkan lebih baik efektivitasnya pada anak daripada kortikosteroid topikal.^{12,14}

Takrolimus tidak memiliki aktifitas anti-stafilocokus. Tetapi beberapa penelitian telah membuktikan pengaruh obat ini terhadap penurunan kolonisasi *S. aureus*.¹⁵ Pengurangan jumlah kolonisasi merefleksikan perbaikan fungsi sawar kulit diikuti dengan perbaikan klinis.¹² Penggunaan takrolimus tidak meningkatkan risiko infeksi bakteri dan virus,¹⁶ serta tidak menyebabkan *tachyphylaxis* atau rebound pada penggunaan jangka lama.¹³

Krim pimekrolimus 1% telah disetujui untuk: (1) pengobatan DA ringan-sedang, (2) penggunaan jangka pendek saat terjadi gejala klinis akut, dan (3) pengobatan intermiten jangka panjang untuk mencegah episode akut. Meskipun pimekrolimus memiliki berat molekul yang cukup besar (810 Da), namun obat tersebut bisa menembus stratum korneum pada pasien DA karena sawar kulit telah mengalami gangguan. Obat akan terakumulasi dalam epidermis dan dermis, tanpa kecenderungan terabsorsi secara sistemik. Selama pengobatan dengan krim pimekrolimus, kualitas sawar kulit juga meningkat.¹⁷ Tidak ditemukan bukti adanya peningkatan insiden infeksi kulit dengan penggunaan obat ini.¹⁸

Pimekrolimus lebih lipofilik dan lebih rendah potensi hambat calcineurin-nya dibandingkan takrolimus. Oleh karena itu, pimekrolimus kurang efektif jika dosisnya rendah.⁵ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa salap takrolimus aman digunakan hingga empat tahun, sedangkan krim pimekrolimus dapat ditoleransi dengan baik hingga dua tahun. Salap takrolimus lebih efektif daripada krim pimekrolimus pasien DA yang sebelumnya telah diobati dengan kortikosteroid topikal.¹⁹

Kombinasi kortikosteroid topikal dan CI topikal untuk DA telah disarankan, karena memiliki mekanisme kerja yang berbeda dan saling menunjang.²⁰ Kombinasi tersebut menunjukkan efektivitas yang tetap stabil meskipun dioleskan secara bersamaan.⁶

Psoriasis

Beberapa hasil penelitian menyebutkan bahwa takrolimus topikal tidak efektif untuk psoriasis plak kronis,^{3,21} kecuali jika diaplikasikan setelah deskuamasi dan/atau oklusi.^{3,15} Takrolimus sangat efektif untuk pengobatan psoriasis inversa dan psoriasis fasialis.^{21,22} Ortonne dkk. (2006) menunjukkan bahwa efektivitas preparat takrolimus gel lebih baik daripada preparat krim, namun setara

dengan salap calcipotriol, tetapi krim takrolimus 0,5% sedikit lebih rendah dari kedua obat lainnya.²³

Pengobatan topikal psoriasis menggunakan pimekrolimus umumnya terbatas pada psoriasis derajat ringan. Pimekrolimus topikal kurang efektif dibandingkan dengan salap calcipotriol 0,005% dan salap clobetasol propionate 0,05%.²⁴ Penggunaannya akan efektif jika dilakukan dengan oklusi.⁴ Hasil penelitian menyimpulkan bahwa krim pimekrolimus 1% efektif untuk psoriasis fasial,²⁵ namun kurang poten untuk pengobatan psoriasis intertriginosa (PI). Kombinasi kortikosteroid topikal jangka pendek diikuti terapi pemeliharaan dengan krim pimekrolimus 1% atau calcipotriol 0,005% merupakan terapi rasional dalam penatalaksanaan PI.²⁶

Vitiligo

Adanya hipotesis autoimun dalam patogenesis vitiligo mendukung untuk penggunaan CI topikal.²⁷ Efeksi obat tersebut melalui penghambatan aktivasi dan maturasi sel T serta supresi ekspresi dan sekresi sitokin.²⁸ Penurunan ekspresi TNF- α secara bermakna telah diamati pada lesi depigmentasi setelah pengobatan takrolimus.²⁸⁻³⁰ Hasil penelitian lainnya juga membuktikan bahwa obat ini menginduksi aktifitas tirosinase secara langsung, peningkatan *stem cell factor* (SCF) in vitro dan aktivitas metalloproteinase-9 (MMP-9) yang terlibat dalam migrasi sel.^{28,30}

Aplikasi salap takrolimus 0,1% dua kali sehari memberikan hasil yang lebih memuaskan.²⁸ Respon klinis lebih baik pada lesi vitiligo di wajah dan leher dibandingkan lesi di badan dan ekstremitas.^{31,32} Penggunaan oklusi *polyurethane foil* atau *hydrocolloid dressing* setiap malam, dapat mempercepat repigmentasi dan memberikan hasil yang baik untuk lesi vitiligo lama dan lesi-lesi vitiligo di tangan dan kaki.³² Pengobatan vitiligo anak memiliki keterbatasan karena keberhasilan yang tidak memuaskan.³³

Metode pengobatan kombinasi salah satunya dengan cara aplikasi salap takrolimus sekali sehari, ditambah dengan fototerapi NB-UVB dua kali/minggu.³⁴ Kombinasi lainnya yakni melakukan *laser excimer* tiga kali/minggu selama 10 minggu, ditambah salap takrolimus dua kali sehari.³⁵

Aplikasi krim pimekrolimus 1% dua kali sehari efektif untuk pasien vitiligo di lokasi kepala dan leher. Sementara singkat durasi dan ukuran lesi vitiligo, kemungkinan repigmentasi lebih baik.³⁶ Penelitian komparatif aplikasi krim pimekrolimus 1% dan krim clobetasol propionate 0,05% menunjukkan bahwa krim pimekrolimus merupakan pilihan pengobatan yang aman untuk vitiligo dan efektivitasnya sebanding dengan clobetasol propionate.³⁷

Farajzadeh dkk. (2009) melaporkan penggunaan kombinasi krim pimekrolimus 1% dan mikrodermabrasi

(hari pertama sebelum aplikasi pimekrolimus) untuk vitiligo nonsegmental pada anak. Mikrodermabrasi tersebut meningkatkan kerja pimekrolimus dan menaikkan laju serta derajat repigmentasi lesi. Pendekatan ini dianggap aman dan efektif untuk vitiligo anak.³⁸

Dermatitis seboroik

Kortikosteroid dan antifungal topikal merupakan pengobatan utama pada DS.^{39,40} Namun, alternatif pengobatan diperlukan pada kasus DS yang tidak responsif terhadap kedua jenis obat tersebut,³⁹ atau untuk pasien DS yang membutuhkan pengobatan jangka panjang.⁴¹ Pimekrolimus memiliki efek antifungal dan anti-inflamasi, sehingga efektif untuk pengobatan DS.⁴² Efek antifungal langsung pimekrolimus terjadi karena sel jamur memiliki homolog calcineurin, meskipun fungsinya tidak diketahui.⁴³

Beberapa bukti klinis penggunaan krim pimekrolimus 1% telah menunjukkan bahwa obat ini efektif untuk kasus DS yang resisten.^{40,41} Studi komparatif antara krim pimekrolimus 1% dan krim ketokonazol 2% menunjukkan bahwa pimekrolimus memiliki efektivitas yang sama dengan ketokonazol, tetapi efek samping lokal lebih banyak (pruritus, rasa panas, iritasi, dan eritem).⁴² Studi komparatif lainnya juga menunjukkan bahwa krim pimekrolimus 1% memiliki efektivitas yang sebanding dengan krim methylprednisolone aceponate 0,1% dan lebih efektif dari gel metronidazol 0,75% untuk pasien DS fasial; serta rekurensi paling sedikit.⁴⁴ Krim pimekrolimus juga aman digunakan untuk pasien DS yang sering rekuren, dengan masa pengobatan yang lebih pendek dan masa remisi lebih panjang.⁴⁵

Reaksi reversal

Umumnya RR diterapi menggunakan kortikosteroid, tetapi pasien dengan kadar sitokin tinggi cenderung kurang responsif dan mudah terjadi relaps setelah penghentian kortikosteroid. Safa dkk. (2009) telah melaporkan satu kasus RR yang tidak responsif kortikosteroid sistemik, tetapi membaik setelah dikombinasikan dengan salap takrolimus 0,1% dua kali sehari.⁴⁶

Pioderma gangrenosum

Takrolimus topikal efektif untuk pengobatan pioderma gangrenosum.⁶ Hasil penelitian komparatif antara pasta takrolimus 0,03% dengan losio atau salap clobetasol propionate 0,05% secara oklusi menunjukkan bahwa takrolimus lebih efektif menyembuhkan ulkus yang bersarinya lebih dari 2 cm. Beberapa laporan menunjukkan bahwa takrolimus topikal dapat menjadi pilihan pengobatan untuk pasien PG yang rekuren atau resisten terhadap terapi konvensional.⁴⁷

Liken planus

Akhir-akhir ini, penggunaan salap takrolimus 0,1% dilaporkan efektif untuk mengontrol gejala dan penyembuhan lesi LP oral.⁴⁸ Lesi yang telah mengalami remisi sebagian, pemberian obat topikal tersebut dapat diteruskan hingga remisi sempurna.⁴⁷ Aplikasi untuk lesi di bibir dilakukan dua kali sehari dan didapatkan remisi sempurna setelah satu bulan, sedangkan untuk lesi intra-oral hanya sekali sehari hingga remisi terjadi setelah tiga bulan pengobatan.⁴⁹ Salap takrolimus juga efektif untuk pasien LP erosif oral yang resisten terhadap steroid⁹ dan pasien LP kuku,⁵⁰ namun tidak efektif untuk lesi yang ada di genital.⁹

DAFTAR PUSTAKA

1. Burkhardt CN, Gottwald L, Nelson L. Tacrolimus and pimecrolimus: revolutionary new topical immunomodulators for skin disorders. *Int Pediatr.* 2004;19:7-11
2. Vicari-Christensen M, Repper S, Basile S, Young D. Tacrolimus: review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics to facilitate practitioners' understanding and offer strategies for educating patients and promoting adherence. *Progress in Transplant.* 2009;19:277-84
3. Khandpur S, Sharma VK, Sumanth K. Topical immunomodulators in dermatology. *J Postgrad Med.* 2004;50:131-9
4. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:493-503
5. Esperaza EM, Sidbury R. Topical immunomodulators. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, penyunting. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. Edisi ke-8. New York: McGraw Hill; 2008. h.2125-9
6. Berman B, Araujo TD, Lebwohl M. Immunomodulators. Dalam: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, penyunting. *Dermatology*. London: Mosby; 2003. h.2033-53
7. Mandelin J, Remitz A, Virtanen H, Reitamo S. One-year treatment with 0,1% tacrolimus ointment versus a corticosteroid regimen in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, comparative trial. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:170-4
8. Paul C, Cork M, Rossi AB, Papp KA, Barbier N, 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
9. Arguelles AR, Gorbea RM, Zamora MEI, Crelgo JG. Topic tacrolimus, alternative for oral erosive lichen planus resistant to steroids: a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11:E462-6
10. Bernard LA, Bergman JN, Eichenfield LF. Pimecrolimus 1% cream (Elidel®) for atopic dermatitis. *Skin Ther Letter.* 2002;7:1-7
11. Buck ML. Topical macrolactam immunomodulators for atopic dermatitis. *Pediatr Pharmacother.* 2002;8:1-4
12. Reitamo S. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis. *Eur Pharmacother.* 2006;1-3
13. Baldo A, Cafiero M, Caterino PD, Costanzo LD. Tacrolimus ointment in the management of atopic dermatitis. *Clin Cosmetic Invest Dermatol.* 2009;2:1-7
14. Doss N, Kamoun M-R, Dubertret L, Cambazard F, Remitz A, et al. Efficacy of tacrolimus 0,03% ointment as second-line treatment for children with moderate-to-severe atopic dermatitis: evidence from a randomized, double-blind non-inferiority trial vs. fluticasone 0,005% ointment. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:321-9
15. Gupta AK, Adamia A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:100-14
16. Furue M, Takeuchi S. Topical tacrolimus as treatment of atopic dermatitis. *Clin Cosmetic Invest Dermatol.* 2009;2:161-6
17. Thaci D, Salgo R. The topical calcineurin inhibitor pimecrolimus in atopic dermatitis: a safety update. *Acta Dermoven APA.* 2007;16:58-62
18. Gollnick H, Kaufmann R, Stough D, Heikkila H, Andriano K, dkk. Pimecrolimus cream 1% in the long-term management of adult atopic dermatitis: prevention of flare progression. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:1083-93
19. Kirsner RS, Heffernan MP, Antaya R. Safety and efficacy of tacrolimus ointment versus pimecrolimus cream in the treatment of patients with atopic dermatitis previously treated with corticosteroids. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:58-64
20. Norris DA. Mechanisms of action of topical therapies and the rationale for combination therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:S17-25
21. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:76-80
22. Ortonne J-P, Van de Kerkhof PCM, Prinz JC, Bieber T, Lahfa M, dkk. 0,3% tacrolimus gel and 0,5% tacrolimus cream show efficacy in mild to moderate plaque psoriasis: results of a randomized, open-label, observer-blinded study. *Acta Derm Venereol.* 2006;86:29-33
23. Kroft EBM, Erceg A, Maimets K, Vissers W, Van der Valk PGM, Van de Kerkhof PCM. Tacrolimus ointment for the treatment of severe facial plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:249-51

Studi komparatif antara salap takrolimus 0,1% dan salap triamcinolone acetonide 0,1% pada pasien LP oral menunjukkan respon terapi yang lebih baik pada pasien yang diberikan takrolimus, dengan insiden relaps umumnya 3-9 minggu setelah pengobatan dihentikan.⁵¹

FDA telah mengumumkan agar para ahli kesehatan dan pasien mengetahui potensi terjadinya kanker berdasarkan penelitian pada hewan coba dan sebagian kecil pasien. Sebagian besar kanker kulit yang terjadi juga pada lokasi aplikasi obat, diduga terjadi karena inhibisi sel imun kompeten, yang secara normal akan mencegah progresivitas sel pre-malignan.⁵² Pasien dengan LP oral direkomendasikan untuk pemeriksaan secara periodik karena masih mungkin risiko transformasi malignansi.⁵¹

24. Mrowietz U, Wustlich S, Hoexter G, Graeber M, Brautigam M, Luger T. An experimental ointment formulation of pimecrolimus is effective in psoriasis without occlusion. *Acta Derm Venereol.* 2003;83:351-3
25. Jacobi A, Braeutigam M, Mahler V, Schultz E, Herti M. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of facial psoriasis: a 16-week open-label study. *Dermatology.* 2008;216:133-6
26. Kreuter A, Sommer A, Hyun J, Brautigam M, Brockmeyer NH, dkk. 1% pimecrolimus, 0,005% calcipotriol, and 0,1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis. *Arch Dermatol.* 2006;142:1138-43
27. Boone B, Ongenae K, Van Geel N, Vernijns S, De Keyser S, Naeyaert J-M. Topical pimecrolimus in the treatment of vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2007;17:55-61
28. Radakovic S, Breier-Maly J, Konschitzky R, Kittler H, Sator P, et al. Response of vitiligo to once-vs. twice-daily topical tacrolimus: a controlled prospective, randomized, observer-blinded trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:951-3
29. Tamler C, Oliveira PA, Duque-Estrada B, Avelleira JCR. Tacrolimus 0,1% ointment in the treatment of vitiligo: a series of cases. *An Bras Dermatol.* 2011;86:169-71
30. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008;22:42-65
31. Xu A-E, Zhang D-M, Wei X-D, Huang B, Lu L-J. Efficacy and safety of tacrolimus cream 0,1% in the treatment of vitiligo. *Int J Dermatol.* 2009;48:86-90
32. Hartmann A, Brocker E-B, Hamm H. Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0,1% ointment in adult patients with vitiligo: results of a placebo controlled 12-month prospective study. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:474-9
33. Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:589-92
34. Fai D, Cassano N, Vena GA. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: a review of 110 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:916-20
35. Kawalek AZ, Spencer JM, Phelps RG. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg.* 2004;30:130-5
36. Boone B, Ongenae K, Van Geel N, Vernijns S, De Keyser S, Naeyaert J-M. Topical pimecrolimus in the treatment of vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2007;17:55-61
37. Goweini ME, Sayed NE, Ramly ME. Topical pimecrolimus versus clobetasol in the treatment of vitiligo. *Egypt J Derm & Androl.* 2006;27:13-8
38. Farajzadeh S, Daraei Z, Esfandiarpour I, Hosseini SH. The efficacy of pimecrolimus 1% cream combined with microdermabrasion in the treatment of nonsegmental childhood vitiligo: a randomized placebo-controlled study. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:286-91
39. Kim B-S, Kim S-H, Kim M-B, Oh C-K, Jang H-S, Kwon K-S. Treatment of facial seborrheic dermatitis with pimecrolimus cream 1%: an open-label clinical study in Korean patients. *J Korean Med Sci.* 2007;22:868-72
40. Brownell I, Quan LT, Hsu S. Topical pimecrolimus in the treatment of seborrheic dermatitis. *Dermatol Online J.* 2003;9:13
41. Ozden MG, Tekin NS, Ilter N, Ankarali H. Topical pimecrolimus 1% cream for resistant seborrheic dermatitis of the face. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11:51-4
42. Koc E, Arca E, Kose O, Akar A. An open, randomized, prospective, comparative study of topical pimecrolimus 1% cream and topical ketoconazole 2% cream in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2009;20:4-9
43. Sugita T, Tajima M, Tsubuku H, Tsuboi R, Nishikawa A. A new calcineurin inhibitor, pimecrolimus, inhibits the growth of Malassezia spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2897-8
44. Cicek D, Kandi B, Bakar S, Turgut D. Pimecrolimus 1% cream, methylprednisolone aceponate 0,1% cream and metronidazole 0,75% gel in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a randomized clinical study. *J Dermatol Treat.* 2009;20:344-9
45. Tatlican S, Eren C, Oktay B, Eskioglu F, Durmazlar PK. Experience with repetitive use of pimecrolimus: exploring the effective and safe use in the treatment of relapsing seborrheic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2010;21:83-5
46. Safa G, Darrieux L, Coic A, Tisseau L. Type 1 leprosy reversal reaction treated with topical tacrolimus along with systemic corticosteroids. *Indian J Med Sci.* 2009;63:359-62
47. Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol.* 2003;13:331-42
48. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dental Assoc.* 2002;68:494-9
49. Lener EV, Brieva J, Schachter M, West LE, West DP. Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol.* 2001;137:419-22
50. Ujiie H, Shibaki A, Akiyama M, Shimizu H. Successful treatment of nail lichen planus with topical tacrolimus. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:218-9
51. Laeijendecker R, Tank B, Dekker SK, Neumann HAM. A comparison of treatment of oral lichen planus with topical tacrolimus and triamcinolone acetonide ointment. *Acta Derm Venereol.* 2006;86:227-9
52. Becker JC, Houben R, Vetter CS, Brocker EB. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer.* 2006;6:7