

การใช้ยาทา **Pimecrolimus** ในการรักษา โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

เรียบเรียงโดย

ศ.พญ.กนกวลัย กุลนันทน์

ภาควิชาตจวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล



โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis หรือ AD) เป็นโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรัง ผื่นอาจเป็น ๆ หาย ๆ และมีอาการคัน พบได้บ่อย และถือเป็นส่วนหนึ่งในการดำเนินโรคตามธรรมชาติของโรคภูมิแพ้ หรือที่เรียกว่า atopic march ซึ่งมักเกิดขึ้นก่อนที่将有โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (allergic rhinitis) และโรคหืด (asthma) ตามมา^{1, 2} โดยทั่วไปผื่นภูมิแพ้ผิวหนังมักเริ่มต้นขึ้นในทารกและวัยเด็ก แต่ก็สามารถเกิดขึ้นได้หรือดำเนินไปจนเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ โดยมีประมาณการความชุกของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในเด็ก อยู่ราว ๆ 10-20% และประมาณ 1-3% ในผู้ใหญ่³

โรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังเป็นโรคที่มีความซับซ้อน มีปัจจัยขับเคลื่อนที่ผสมผสานกันทั้งเรื่องของ พันธุกรรม สิ่งแวดล้อม และระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย⁴ เชื่อว่าพยาธิกำเนิดหลักของโรคนี้คือการสูญเสียหน้าที่การป้องกันของผิวหนังชั้นหนังกำพร้า (epidermal barrier dysfunction)¹ โดยผิวหนังที่มีสุขภาพแข็งแรงดี จะประกอบไปด้วยโปรตีนโครงสร้างและไขมันที่ผิวหนัง ซึ่งทำหน้าที่เป็นปราการป้องกันไม่ให้ สารก่อภูมิแพ้หรือเชื้อโรคต่าง ๆ ผ่านเข้าสู่ร่างกาย¹ แต่ในคนที่ เป็นผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง จะมีความผิดปกติในการก่อตัวของโปรตีนโครงสร้าง โดยเฉพาะ filaggrin ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างความชุ่มชื้นตามธรรมชาติให้กับผิวหนัง ขณะเดียวกัน ก็มีความผิดปกติของกระบวนการสังเคราะห์และการสลายไขมันที่ผิวหนัง ส่งผลให้นำไปสู่การสูญเสียความสมบูรณ์หรือความแข็งแรงของปราการของผิวหนังชั้นหนังกำพร้า สารก่อภูมิแพ้จึงสามารถผ่านเข้าสู่ร่างกายและการกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาของระบบภูมิคุ้มกันตาม มาได้^{1, 5}

T-cells มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง โดยการกระตุ้นให้เกิดการแพ้หรือภาวะภูมิไวเกินจะเริ่มขึ้นเมื่อ Langerhans cells ที่ผิวหนัง จับและนำสารก่อภูมิแพ้ที่ผ่านเข้าสู่ร่างกายไปส่งให้กับ lymphocytes เซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ส่งผลให้เกิดการกระตุ้น T-cells ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิด T-helper 2 (Th2)⁶ และเมื่อ Th2 ถูกกระตุ้นก็จะมีการหลั่ง proinflammatory cytokines ต่าง ๆ ออกมา ซึ่งรวมถึง interleukin IL-4, IL-5 และ IL-13 ขณะเดียวกัน Th2 ที่ถูกกระตุ้นก็จะเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง immunoglobulin E (IgE) ซึ่งเป็น antibody

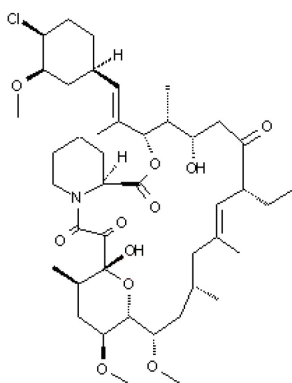
หรือภูมิคุ้มกันชนิดที่มีความจำเพาะต่อสารก่อภูมิแพ้ขึ้นมามีด้วย โดยลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังก็คือผื่นผิวหนังอักเสบ ผื่นหนังแห้ง มีอาการคันมาก และมีการกำเริบอยู่เป็นระยะ ๆ²

การประเมินความรุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง

การประเมินความรุนแรงของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในคนไข้แต่ละราย เป็นสิ่งที่มีความสำคัญและเป็นประโยชน์ต่อการวางแผนการรักษาคนไข้แต่ละราย โดยมีเครื่องมือมากกว่า 20 ชนิดที่ได้รับการพัฒนาขึ้นมาสำหรับจำแนกความรุนแรงของโรค AD ซึ่งในจำนวนนี้มี Eczema Area and Severity Index (EASI) และ Scoring of Atopic Dermatitis index (SCORAD) ที่ได้รับความนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายมากที่สุดในการศึกษาทางคลินิก⁷⁻⁹ อย่างไรก็ตาม ใน international consensus study การศึกษาหนึ่ง แนะนำให้ใช้ EASI เป็นเครื่องมือหลักสำหรับประเมินสัญญาณทางคลินิกของโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในการศึกษาทางคลินิก⁷

สำหรับการรักษาผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง เนื่องจาก AD มีพยาธิกำเนิดหลักอยู่ 2 อย่าง คือการสูญเสียหน้าที่การป้องกันของผิวหนังและผิวหนังอักเสบ⁵ ดังนั้น ความสำเร็จในการรักษาผื่นภูมิแพ้ผิวหนังจึงขึ้นอยู่กับ การจัดการกับพยาธิกำเนิดหลัก 2 ประการนี้ ซึ่งรวมถึงการให้ความชุ่มชื้นให้กับผิวหนัง การซ่อมแซมหน้าที่การป้องกันของผิวหนัง การให้ยาด้านการอักเสบของผิวหนัง การกำจัดปัจจัยกระตุ้นการกำเริบของโรค เช่น สารก่อภูมิแพ้ และการควบคุมการติดเชื้อ⁵ โดย topical anti-inflammatory therapy ที่เป็นเสาหลักที่มีประสิทธิภาพของการรักษา AD ได้แก่ topical corticosteroids (TCS) และ topical calcineurin inhibitors (TCI) เช่น tacrolimus และ pimecrolimus อย่างไรก็ตาม คำแนะนำที่ชัดเจนสำหรับการใช้ TCS และ TCI มีความแตกต่างกัน¹⁰

Pimecrolimus Cream 1% และข้อบ่งใช้



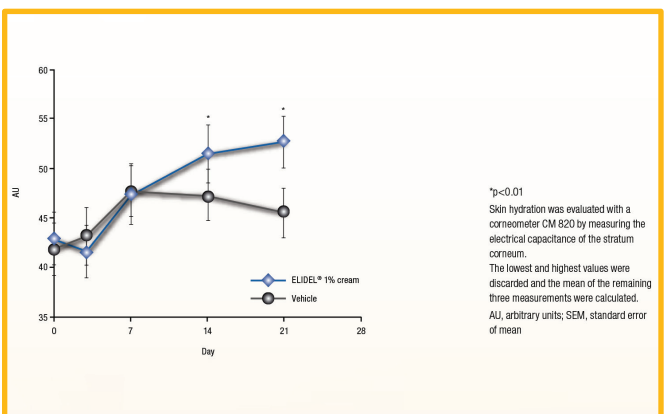
รูปที่ 1 โครงสร้างทางโมเลกุล Pimecrolimus Cream 1%

Pimecrolimus cream 1% เป็น non-steroid TCI ที่มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคือ $C_{43}H_{68}ClNO_{11}$ และมีน้ำหนักโมเลกุล 810.47 g/mol (รูปที่ 1) ในแต่ละ 1 กรัมของ pimecrolimus cream ประกอบด้วย active agent คือ pimecrolimus 10 มิลลิกรัม¹¹ ซึ่ง pimecrolimus เป็นอนุพันธ์ของ ascomycin macrolactam ที่มีคุณสมบัติเป็น immunosuppressant ยา pimecrolimus

cream 1% ได้รับการรับรองในประเทศ Australia, Brazil, India, Indonesia, Israel, New Zealand, Philippines, Russia และประเทศไทย ด้วยข้อบ่งใช้สำหรับรักษาโรคผื่นภูมิแพ้ผิวหนังในคนไข้เด็กอายุตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป โดยใช้เป็น second-line therapy สำหรับ short-term และ intermittent long-term treatment ในการรักษาผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงอยู่ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ในคนไข้ที่ไม่เหมาะสมหรือไม่สามารถรักษาได้ด้วย TCS ซึ่งรวมถึงในคนไข้ AD ที่ไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วย TCS, ในคนไข้ AD ที่รักษาด้วย TCS แล้วไม่ได้ผล และในกรณีที่ใช้ TCS บริเวณหน้าและลำคอหรือข้อพับเป็นเวลานาน ๆ อาจจะไม่เหมาะสม

ประสิทธิภาพของ Pimecrolimus Cream 1%

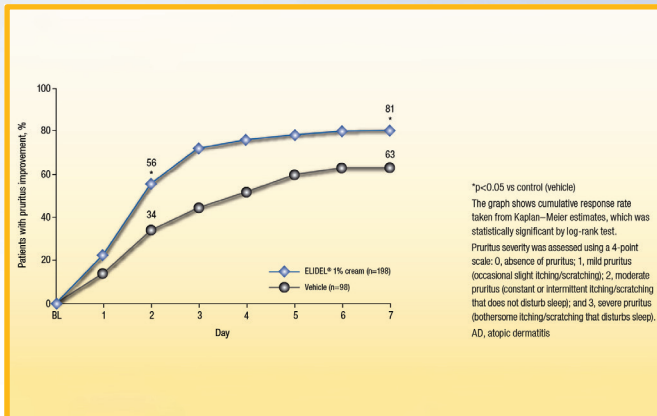
ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ pimecrolimus cream 1% นอกจากจะได้รับการยืนยันในหลายการศึกษาทางคลินิกที่ใช้ระยะเวลา 1 ปีแล้ว ยังมีการศึกษาทางคลินิกประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ pimecrolimus cream 1% ในระยะยาวนานถึง 2 ปี ยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ pimecrolimus cream 1% ในทารกและเด็กเล็ก (อายุ 3-23 เดือน) ที่มีผื่นภูมิแพ้ผิวหนังที่มีความรุนแรงอยู่ในระดับเล็กน้อยถึงรุนแรงอีกด้วย¹²



กราฟที่ 1 Aschoff R, et al. Exp Dermatol 2009;18:24-9.

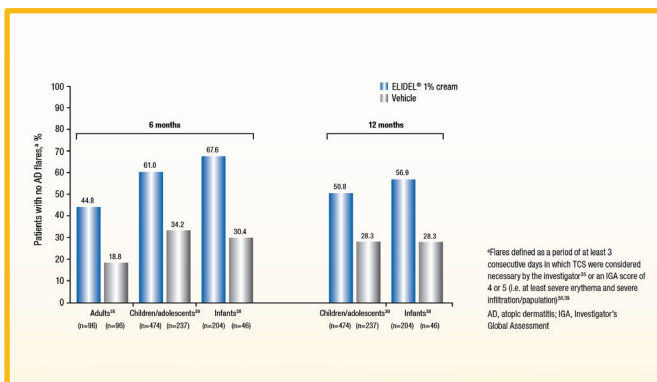
(กราฟที่ 1) ในแง่ของ skin hydration มีการศึกษาแบบ double-blind, randomized, within-patient, vehicle-controlled trial¹³ ที่ประเมินประสิทธิภาพของ pimecrolimus cream 1% ในคนไข้ผู้ใหญ่จำนวน 20 คน ที่มี mild-to-moderate AD ด้วยการทา pimecrolimus cream 1% ที่บริเวณท้องแขนช่วงล่างข้างขวาหรือซ้าย และทา vehicle cream ที่บริเวณท้องแขนช่วงล่างอีกข้างหนึ่งของคนไข้แต่ละราย โดยทาทุกวัน วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ประเมินการเปลี่ยนแปลงของความชุ่มชื้นของผิวหนัง (skin hydration) ตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษาไปจนถึงเมื่อสิ้นสุดการศึกษา เปรียบเทียบระหว่างบริเวณท้องแขนช่วงล่างที่ทำด้วย pimecrolimus cream 1% และที่ทำด้วย vehicle cream ผลการศึกษาพบว่าบริเวณท้องแขนช่วงล่างข้างที่ทำด้วย pimecrolimus cream 1% มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของความชุ่มชื้นที่ผิวหนังจากเมื่อเริ่มต้นการศึกษาไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษา (p=0.002) ขณะที่ความชุ่มชื้นที่ผิวหนังของบริเวณท้องแขนช่วงล่างข้างที่ทำด้วย vehicle cream แทบจะไม่มีการเปลี่ยนแปลงเลย

ตั้งแต่เมื่อเริ่มต้นการศึกษาไปจนถึงสิ้นสุดการศึกษา และบริเวณท้องแขนช่วงล่างข้างที่ทาด้วย pimecrolimus cream 1% มีการเพิ่มขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญของความชุ่มชื้นของผิวหนัง เมื่อเทียบกับบริเวณท้องแขนช่วงล่างข้างที่ทาด้วย vehicle cream ($p=0.002$)



กราฟที่ 2 Kaufmann R, et al. Allergy 2006;61:375-81.

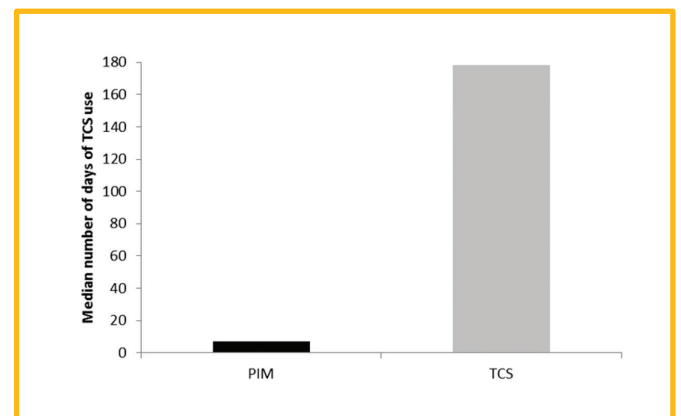
(กราฟที่ 2) สำหรับอาการคัน ซึ่งเป็นอาการทางคลินิกหลักอย่างหนึ่งของ AD ที่มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของคนไข้ มีผลลัพธ์จาก 2 การศึกษาทางคลินิกแบบ short-term multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled trials^{14, 15} ที่มุ่งประเมินผลของ pimecrolimus cream 1% ต่ออาการคันทั้งในคนไข้ mild-to-moderate AD ที่เป็นผู้ใหญ่ วัยรุ่นและเด็ก เปรียบเทียบระหว่างการทา pimecrolimus cream 1% และ vehicle cream ทุกวัน วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน โดยในทั้ง 2 การศึกษาพบว่า pimecrolimus cream 1% สามารถลดอาการคันได้ภายในเวลา 48 ชั่วโมง และลดได้ดีกว่าและเร็วกว่า vehicle cream โดยในผู้ใหญ่มี median time to pruritus improvement จากการทาด้วย pimecrolimus cream 1% ประมาณ 2 วัน เทียบกับ 4 วันของการทาด้วย vehicle cream ส่วนในวัยรุ่นและเด็กมี median time to pruritus improvement จากการทาด้วย pimecrolimus cream 1% ประมาณ 2 วันเช่นกัน เทียบกับ 3 วันของการทาด้วย vehicle cream



กราฟที่ 3 Meurer M, et al. Dermatology 2002;205:271-7. Kapp A, et al. J Allergy Clin Immunol 2002;110:277-84. Wahn U, et al. Pediatrics 2002;110:e2.

(กราฟที่ 3) ส่วนในแง่การลดการกำเริบ หรือ atopic dermatitis flares มีการศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่ในระยะยาว (6 หรือ 12 เดือน) แบบ multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled

trials อยู่ 3 การศึกษา¹⁶⁻¹⁸ ทั้งในคนไข้เด็กเล็ก เด็กโต และวัยรุ่นที่มี mild-to-moderate AD และในคนไข้ผู้ใหญ่ที่มี moderate-to-severe AD ด้วยการทา pimecrolimus cream 1% หรือ vehicle cream ทุกวัน วันละ 2 ครั้ง ที่ผิวหนังบริเวณรอยโรคตั้งแต่เริ่มต้นการศึกษาไปจนกระทั่งมี complete clearance และเริ่มทา pimecrolimus cream 1% หรือ vehicle cream ต่อไปอีก เมื่อมีสัญญาณหรืออาการกำเริบใหม่ของ AD เกิดขึ้นเพื่อป้องกันไม่ให้โรค progress ไปสู่การเกิด major AD flares โดยในทั้ง 3 การศึกษานี้ อนุญาตให้มีการใช้ second-line TCS ได้ หากไม่สามารถควบคุมการกำเริบของ AD ได้ด้วย pimecrolimus cream 1% หรือ vehicle cream ผลการศึกษาพบว่าการใช้ pimecrolimus cream 1% มีการกำเริบของ AD น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ vehicle cream ในทั้ง 3 การศึกษา ($p<0.001$) และที่ 6 เดือนของทั้ง 3 การศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ใช้ pimecrolimus cream 1% มีจำนวนของคนไข้ที่ไม่มีการกำเริบของ AD มากกว่าถึงราว ๆ 2 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ใช้ vehicle cream โดยใน 2 การศึกษาที่ติดตามคนไข้ไปนานถึง 12 เดือน^{16, 17} พบว่าผลของ pimecrolimus cream 1% ในการลดการกำเริบของ AD ดำเนินไปจนถึง 12 เดือนของการศึกษา ในกลุ่มคนไข้ผู้ใหญ่ที่ใช้ pimecrolimus cream 1% มีการกำเริบของ AD ที่จำเป็นต้องใช้ second-line TCS เข้าช่วย เทียบกับกลุ่มผู้ใหญ่ที่ใช้ vehicle cream น้อยกว่า 61% ในกลุ่มคนไข้เด็กที่ใช้ pimecrolimus cream 1% มีการกำเริบของ AD ที่จำเป็นต้องใช้ second-line TCS เข้าช่วย เทียบกับกลุ่มคนไข้วัยเดียวกันที่ใช้ vehicle cream น้อยกว่า 50% และในทั้ง 2 การศึกษา กลุ่มคนไข้ที่ใช้ pimecrolimus cream 1% มี flare-free time ยาวนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มคนไข้ที่ใช้ vehicle cream (กลุ่มคนไข้ผู้ใหญ่มี mean flare-free time นานกว่า 190 วัน เทียบกับ 67 วัน และกลุ่มคนไข้เด็กมี mean flare-free time นานกว่า 190 วัน เทียบกับ 59 วัน)

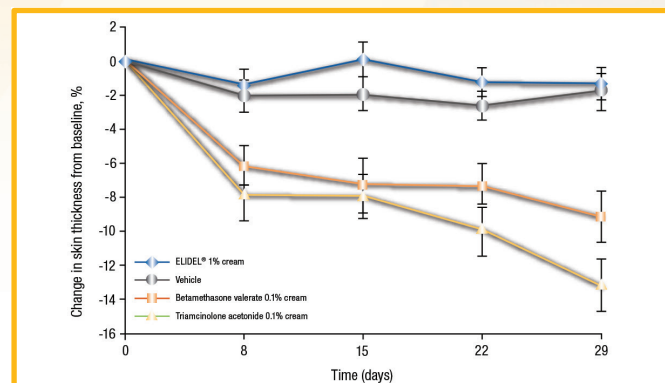


กราฟที่ 4 Sigurgeirsson B, et al. Pediatrics 2015;135:597-606.

นอกจากนี้ (กราฟที่ 4) ในแง่ของ steroid-sparing effects นอกจากผลลัพธ์ของ 3 การศึกษาที่กล่าวมาจะแสดงให้เห็นว่า pimecrolimus cream 1% สามารถลดหรือกำจัดความจำเป็นของการใช้ TCS เป็น rescue therapy เพื่อควบคุมการกำเริบของ AD ลงได้อย่างชัดเจนแล้ว ยังมีอีก 1 การศึกษาที่น่าสนใจ คือ Petite study¹⁹ ที่ทำในคนไข้เด็กเล็กจำนวน 2418 คน ที่มี mild-to-moderate AD ซึ่งพบว่าการรักษาด้วย pimecrolimus cream 1% มีผล corticosteroid-sparing effect ค่อนข้างจะชัดเจน

โดยมีคนไข้เด็กเล็กถึง 36% ที่ไม่จำเป็นต้องใช้ TCS เลยตลอดช่วง 5 ปีของการศึกษา และในการศึกษานี้ยังพบว่าในกลุ่มคนไข้ที่ใช้ pimecrolimus cream 1% ที่จำเป็นต้องใช้ TCS เข้าช่วยเพื่อควบคุมการกำเริบของ AD มีระยะเวลาในการใช้ TCS เพียงสั้น ๆ โดยเฉลี่ยแค่ประมาณ 7 วันเท่านั้น

ความปลอดภัยของ Pimecrolimus Cream 1%



กราฟที่ 5 Queille-Roussel C, et al. Br J Dermatol 2001;144:507-13.

(กราฟที่ 5) สำหรับด้านความปลอดภัยในแง่ของ skin atrophy หรือ impairment of epidermal barrier มีการศึกษาเปรียบเทียบ pimecrolimus cream 1% และ TCS ทั้งในอาสาสมัครสุขภาพดี 1 การศึกษา²⁰ และในอีก 2 การศึกษาในคนไข้ AD^{21,22} โดยใน 1 การศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, double-blind, within-subject study อาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 16 คนถูกสุ่มให้ได้รับอย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้ ได้แก่ pimecrolimus cream 1%, vehicle, betamethasone valerate 0.1% cream และ triamcinolone acetonide 0.1% cream วันละ 2 ครั้ง 6 วัน/สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้ววัดความหนาของผิวหนังด้วย ultrasound examination และด้วยการประเมิน histology โดยมี primary endpoint อยู่ที่ว่าเปลี่ยนแปลงของ total skin thickness ระหว่างเมื่อเริ่มต้นการศึกษา และวันที่ 29 ของการศึกษา พบว่า total skin thickness ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มคนไข้ที่ใช้ pimecrolimus cream 1% และกลุ่มที่ใช้ vehicle ในขณะที่ skin thickness ลดลงอย่างต่อเนื่องตลอดทั้งการศึกษาในกลุ่มคนไข้ที่ใช้ TCS ทั้ง 2 ตัว โดย skin thickness ระหว่างกลุ่มคนไข้ที่ใช้ pimecrolimus cream 1% และกลุ่มคนไข้ที่ใช้ TCS ทั้ง 2 ตัว เริ่มมีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนตั้งแต่วันที่ 8 ของการศึกษาเป็นต้นไป และจากการวิเคราะห์ทาง histology ในวันที่ 29 ของการศึกษาพบว่ากลุ่มคนไข้ที่ใช้ betamethasone valerate หรือ triamcinolone acetonide มี epidermal thinning มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มคนไข้ที่ใช้ pimecrolimus cream 1% ($p < 0.001$)

โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน new consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children ล่าสุดที่ออกมา ในปี ค.ศ.2018²³ (รูปที่ 2) มีคำแนะนำเป็นพิเศษสำหรับ pimecrolimus cream 1% ว่าควรใช้สำหรับ facial lesions ของ AD (atopic dermatitis) และสำหรับเด็กที่มีผื่นภูมิแพ้ผิวหนัง โดย pimecrolimus cream 1% มี side effects เช่น transient warmth, tingling หรือ burning sensation ที่บริเวณตำแหน่งที่ทา น้อยกว่า tacrolimus ointment

DOI: 10.1111/jdv.14891 JEADV

GUIDELINES

Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I

A. Wollenberg,^{1,2,*} S. Barbarot,³ T. Bieber,⁴ S. Christen-Zach,⁵ M. Deleuran,⁶ A. Fink-Wagner,⁷ U. Gierler,^{8,9} G. Girolomoni,¹⁰ S. Lau,¹¹ A. Muraro,¹² M. C. Zamecka-Opatacz,¹³ T. Schäfer,¹⁴ P. Schmid-Grendelmeier,^{15,16} D. Simon,¹⁷ Z. Szalai,¹⁸ J. C. Szepietowski,¹⁹ A. Taieb,²⁰ A. Torrado,²¹ T. Werfel,²² J. Ring,^{1,2,3} For the European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), European Federation of Allergy and Airways Diseases Patients' Associations (EFA), the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) and the European Union of Medical Specialists (UEMS)

รูปที่ 2 Wollenberg A, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:657-82.

เดือนมกราคม ปี ค.ศ.2006 ทาง Food and Drug Administration (FDA) ของสหรัฐอเมริกา ได้กำหนดให้มี boxed warning ใบบนฉลากยา 2 ตัว คือ pimecrolimus และ tacrolimus เกี่ยวกับ possible risk of cancer ซึ่งรวมถึง T- and B-cell type lymphomas, skin neoplasms (basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, melanoma) และ malignancies of various organs ซึ่งล่าสุดสำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัยเกี่ยวกับ post-market adverse reactions ในทาง Hematology/Oncology²⁴ ระบุว่า “A causal relationship between the use of pimecrolimus cream 1% and the isolated cases of malignant neoplasms reported has not been established” นั่นหมายถึงยาทั้ง 2 ชนิดไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้คนไข้มีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งแต่อย่างใด

References

- Leung DY. Clinical implications of new mechanistic insights into atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2016;28:456-62.
- Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.
- Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, et al. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7.
- Kim J, Kim BE, Leung DY. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc* 2019;40:84-92.
- Leung DY, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:769-79.
- Car WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Pediatr Drugs* 2013;15:303-10.
- Schmitt J, Spuls PI, Thomas KS, et al. The Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) statement to assess clinical signs of atopic eczema in trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:800-7.
- Kunz B, Oranje AP, Labreze L, et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997;195:10-9.
- Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *EASI Evaluator Group. Exp Dermatol* 2001;10:11-8.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-82.
- European Medicines Agency. Pimecrolimus cream 1%: Summary of Product Characteristics. 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/elidel-article-31-referral-annex-i-ii-iii_en.pdf Accessed February 2020.
- 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.
- Aschoff R, Schwanebeck U, Bräutigam M, Meurer M. Skin physiological parameters confirm the therapeutic efficacy of pimecrolimus cream 1% in patients with mild-to-moderate atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2009;18:24-9.
- Fowler J, Johnson A, Chen M, Abrams K. Improvement in pruritus in children with atopic dermatitis using pimecrolimus cream 1%. *Cutis* 2007;79:65-72.
- Kaufmann R, Bieber T, Helgesen AL, et al. Onset of pruritus relief with pimecrolimus cream 1% in adult patients with atopic dermatitis: a randomized trial. *Allergy* 2006;61:375-81.
- Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology* 2002;205:271-7.
- 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.
- Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:e2.
- Sturgeirsson B, Bozanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics* 2015;135:597-606.
- Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, 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.
- Aschoff R, Schmitt J, Knuschke P, et al. Evaluation of the atrophogenic potential of hydrocortisone 1% cream in uninvolved forehead skin of patients with atopic dermatitis using optical coherence tomography. *Exp Dermatol* 2011;20:832-6.
- 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.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zach S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:657-82.
- Pimecrolimus Cream 1% Product Monograph, Last Revised: September 26, 2019.