

Tacrolimus 0,03% maść, stosowany raz lub 2 razy/dobę jest skuteczniejszy niż 1% octan hydrokortyzonu w leczeniu dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu:

wyniki badań przeprowadzonych w warunkach randomizowanej próby podwójnie ślepej*

0.03% tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial

**S. REITAMO¹, J. HARPER², J.D. BOS³, F. CAMBAZARD⁴, C. BRUIJNZEEL-KOOMEN⁵, P. VALK⁶, C. SMITH⁷, C. MOSS⁸, A. DOBOZY⁹, R. PALATSI¹⁰
FOR THE EUROPEAN TACROLIMUS OINTMENT GROUP**

¹Department of Dermatology, Helsinki University Central Hospital, Helsinki; ²Department of Dermatology, Great Ormond Street Hospital for Children, London, U.K.; ³Department of Dermatology, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, the Netherlands; ⁴Service de Dermatologie, Saint Etienne Cedex, France; ⁵Department of Dermatology, University Hospital, Utrecht, the Netherlands; ⁶Department of Dermatology, University Medical Centre St Radboud, Nijmegen, the Netherlands; ⁷Skin Therapy Research Unit, University Hospital Lewisham, London, U.K.; ⁸Department of Paediatric Dermatology, Birmingham Children's Hospital, Birmingham, U. K.; ⁹Department of Dermatology, University of Szeged, Hungary; ¹⁰Department of Dermatology, University Central Hospital Oulu, Oulu, Finland

*Tłumaczenie artykułu opublikowanego w czasopiśmie *British Journal of Dermatology* 2004; 150: 554-562

Abstract

Background: Topical corticosteroids are the usual treatment for atopic dermatitis (AD) in children but can have side-effects.

Objectives: This study compared the efficacy and safety of 0.03% tacrolimus ointment applied once or twice daily over a 3-week period with the twice daily application of 1% hydrocortisone acetate (HA) ointment in children with moderate to severe AD.

Patients and methods: Patients applied ointment daily to all affected body surface areas. The primary study endpoint was the percentage change in the modified Eczema Area and Severity Index (mEASI) between baseline and treatment end.

Results: Six hundred and twenty-four patients, aged 2-15 years, applied 0.03% tacrolimus ointment once daily (n=207), twice daily (n=210) or 1% HA twice daily (n=207). By the end of treatment, application of 0.03% tacrolimus ointment both once or twice daily resulted in significantly greater median percentage decreases in mEASI (66.7% and 76.7%, respectively) compared with 1% HA (47.6%; $P < 0.001$). Furthermore, the median percentage decrease in mEASI was significantly greater for patients applying 0.03% tacrolimus twice daily compared with once daily ($P = 0.007$). Patients with severe AD benefited especially from twice daily application of 0.03% tacrolimus ointment compared with once daily application ($P = 0.001$). Transient mild to moderate skin burning occurred significantly more often in the 0.03% tacrolimus groups ($P = 0.028$) but resolved in most cases within 3-4 days. Laboratory parameters showed no clinically relevant changes.

Conclusions: 0.03% tacrolimus ointment applied once or twice daily is significantly more efficacious than 1% HA in treating moderate-severe AD in children. Twice daily application of 0.03% tacrolimus ointment results in the greatest improvement in mEASI, and is especially effective in patients with severe baseline disease.

Key words: atopic dermatitis, efficacy, paediatric, tacrolimus ointment 0.03%.

Streszczenie

Miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe (gks) stanowią podstawową grupę leków stosowanych w terapii dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry (AZS), jednak obarczone są działaniami niepożądanymi, mogącymi wystąpić w przebiegu ich stosowania.

Cel badania: W niniejszym badaniu porównano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu tacrolimus 0,03% maść, stosowanego raz lub 2 razy/dobę z 1% octanem hydrokortyzonu (OH) w maści, stosowanym 2 razy/dobę. Badanie przeprowadzono w grupie dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu klinicznym, a czas obserwacji wynosił 3 tyg.

Materiał i metodyka: Pacjenci stosowali maść codziennie, w obrębie wszystkich zmian skórnych. Podstawowym celem końcowym badania było procentowe określenie różnicy stanu klinicznego chorych w oparciu o zmodyfikowaną skalę oceny nasilenia i rozległości stanu zapalnego skóry (modified Eczema Area and Severity Index-mEASI) w okresie badania.

Wyniki: W badaniu wzięło udział 624 pacjentów w wieku od 2 do 15 lat, stosowali oni preparat tacrolimus 0,03% maść raz/dobę (n=207), 2 razy/dobę (n=210) lub 1% octan hydrokortyzonu (OH) w maści 2 razy/dobę (n=207). Uzyskane wyniki wykazały, że stosowanie preparatu tacrolimus 0,03% maść, zarówno raz, jak i 2 razy/dobę jest skuteczniejszym postępowaniem terapeutycznym w porównaniu z 1% OH w maści. Ocena stanu klinicznego chorych wykazała, że odsetkowa wartość mEASI obniżyła się w efekcie leczenia w przypadku maści tacrolimus 0,03% odpowiednio o: 66,7% i 76,7%, natomiast w grupie leczonej 1% maścią OH o 47,6% ($P < 0,001$). Ponadto odsetkowe obniżenie wartości punktowej mEASI było znamienne wyrażniejsze w przypadku chorych, którzy stosowali tacrolimus 0,03% maść 2 razy/dobę w porównaniu z pacjentami stosującymi preparat raz/dobę ($P = 0,007$). Stosowanie 0,03% maści tacrolimus 2 razy/dobę w porównaniu do zastosowania preparatu raz/dobę było szczególnie korzystne w przypadku chorych o ciężkim przebiegu AZS ($P = 0,001$). W grupie stosującej 0,03% maść tacrolimus przejściowe uczucie pieczenia skóry zgłaszano istotnie częściej w porównaniu z grupą chorych stosujących 1% maść OH ($P = 0,028$). Nasilenie tego objawu było łagodne lub umiarkowane i ustępowało w większości przypadków w ciągu 3-4 dni. Nie zarejestrowano żadnych istotnych klinicznie odchyleń w badaniach laboratoryjnych.

Wnioski: 0,03% maść tacrolimus stosowana raz lub 2 razy/dobę jest istotnie skuteczniejszą metodą leczenia w porównaniu z 1% maścią octanu hydrokortyzonu (OH), w leczeniu dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu klinicznym. Stosowanie 0,03% maści tacrolimus 2 razy/dobę okazało się najskuteczniejsze w oparciu o kliniczną ocenę w skali mEASI i było szczególnie korzystne w przypadku chorych w początkowo ciężkim stanie klinicznym.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, skuteczność, pediatriczny, tacrolimus 0,03% maść.

(PDiA 2004; XXI, 4: 167-176)

Wstęp

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest często rozpoznawaną dermatozą zapalną, charakteryzującą się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem. Wiodącym objawem podmiotowym jest intensywny świąd skóry, powodujący drapanie, w efekcie którego dochodzi do uszkodzenia naskórka i powstawania nadżerek oraz lichenizacji skóry [1]. Choroba dotyczy głównie okresu dziecięcego i w 80–90% przypadków ujawnia się przed 5. rokiem życia [2]. Uważa się, że występowanie AZS jest uwarunkowane genetycznie, natomiast na pojawienie się objawów chorobowych oraz zaostrzenia stanu zapalnego wpływ mają różnorodne czynniki środowiskowe i psychiczne [3]. AZS może istotnie wpływać na jakość życia dzieci, ponieważ chorzy często odczuwają dyskomfort związany ze swoim wyglądem, prezentują niską samoocenę, a okresowo nie mogą uczestniczyć w codziennych, rutynowych zajęciach i zmuszeni są ograniczać kontakty towarzyskie.

Dokładna patogeniza AZS nie jest poznana, ale sądzi się, że w rozwoju zapalnych zmian skórnych zaangażowane są zjawiska zależne od immunoglobuliny E (Ig-E) oraz odpowiedź typu komórkowego [1]. Do dnia dzisiejszego miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe (gks) są standardowym leczeniem z wyboru w przypadku ostrej fazy AZS, jednak ich stosowanie wiąże się z działaniami ubocznymi w postaci zaników skóry [4]. Wzbogaceniem możliwości terapeutycznych w tym złożonym schorzeniu byłby alternatywny, niesteroidowy środek przeciwzapalny, który umożliwiłby długotrwałe, bezpieczne i skuteczne leczenie chorych na AZS. Takim nowym produktem jest tacrolimus, środek należący do makrolidów i inhibitorów kalcyneuryny, który zapobiega ekspresji zapalnych cytokin limfocytów T, takich jak interleukina IL-2, IL-3, IL-4 i czynnik martwicy guza (*tumour necrosis factor* – TNF- α) [5]. Ze względu na względnie małe rozmiary cząsteczki tacrolimus może skutecznie penetrować do skóry, natomiast postać maściowa została stworzona specjalnie w celu leczenia chorych na AZS. W odróżnieniu od gks, tacrolimus w maści nie zmniejsza syntezy kolagenu oraz grubości skóry i może być bezpiecznie stosowany na skórę okolic wrażliwych oraz tych, w przypadku których grubość skóry jest mniejsza, takich jak twarz i szyja [6]. Wchłanianie ogólnoustrojowe maści jest minimalne [7, 8] i jak dotychczas nie ma dowodów na kumulację leku w organizmie człowieka. Uważa się zatem, że maść może być bezpiecznie stosowana przez długi czas i na dużej powierzchni ciała objętej zmianami chorobowymi [9]. Badania kliniczne przeprowadzone w Europie, USA, oraz w Japonii wykazały, że obydwie formy maści – 0,1% i 0,03%, stosowane 2 razy/dobę są skuteczne i dobrze tolerowane zarówno przez dorosłych [6–12], jak i pacjentów pediatrycznych [13–16].

W niniejszej pracy porównano skuteczność 0,03% maści tacrolimus oraz powszechnie stosowanego miejscowego preparatu gks w leczeniu dzieci [17] chorych na AZS o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu klinicznym.

Metodyka

Badanie w warunkach randomizowanej próby podwójnie ślepej przeprowadzono w 42 ośrodkach 11 krajów europejskich. Przed rozpoczęciem projektu badawczego protokół został zrecenzowany i zatwierdzony przez komisje bioetyczne dla każdego z ośrodków biorących w nim udział. Badanie składało się z wizyty wstępnej (przesiewowej), która miała miejsce 2–7 dni przed pierwszą wizytą kwalifikacyjną (dzień 1., zakwalifikowanie do leczenia) oraz ocen przeprowadzanych w dniach 1., 4. i 8. oraz po 2 i 3 tyg. leczenia. Wizytę kontrolną po zakończeniu badania przeprowadzano 2 tyg. po odstawieniu leku. Po uzyskaniu pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu od rodziców lub opiekunów dziecka, rekrutowano chorych na AZS (rozpoznanie zgodne z kryteriami Hanifina i Rajki [18]) płci męskiej i żeńskiej w wieku od 2 do 15 lat. Warunkiem włączenia pacjenta do badania był umiarkowany lub ciężki stan kliniczny dziecka, określane wg systemu punktowego Rajki i Langelanda [19]. System ten ocenia rozległość, przebieg i nasilenie procesu chorobowego w skali od 1 do 3. Następnie sumuje się uzyskane 3 niezależne wyniki, aby w rezultacie uzyskać ogólną ocenę ciężkości schorzenia (maksymalny wynik = 9). Wynik od 3 do 4 świadczy o łagodnym przebiegu AZS, pomiędzy 4,5 a 7,5 o umiarkowanym nasileniu procesu, a 8 do 9 reprezentuje ciężką postać schorzenia. Warunkiem włączenia pacjenta do badania było również zajęcie przez zmiany skórne od 5 do 100% całkowitej powierzchni ciała (*body surface area* – BSA). Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1:1, wyodrębniono też 2 grupy wiekowe pacjentów (2–6 lat i 7–15 lat).

Wszyscy pacjenci otrzymali 2 zestawy tubek maści, jeden do stosowania rano i drugi do aplikacji wieczorem. Chorzy stosowali cienką warstwę maści tacrolimus 0,03% raz lub 2 razy/dobę albo 1% octan hydrokortyzonu (OH) w maści 2 razy/dobę w obrębie wszystkich zmian skórnych. W celu zachowania warunków ślepej próby pacjenci, którzy stosowali 0,03% tacrolimus w maści raz/dobę, otrzymali też maść z podłożem (*vehicle*) do drugiej aplikacji w ciągu doby. Badana maść była dostarczana w identycznych tubkach dla zapewnienia warunków ślepej próby, a leczenie kontynuowano nieprzerwanie przynajmniej przez 2 tyg.

W przypadku całkowitego ustąpienia stanu zapalnego leczenie kontynuowano przez kolejne 7 dni. W okresie badania zabronione było stosowanie takich prepara-

tów, jak miejscowe i ogólne gks, leki przeciwbakteryjne i przeciwhistaminowe, preparaty dziegciowe, miejscowe niesteroidowe leki przeciwzapalne, światłolecznictwo (UVA i UVB), leki nasenne i uspokajające oraz działające ogólnie środki immunosupresyjne, np. cyklosporyna. Przed przystąpieniem do badania, okres przygotowawczy, polegający na odstawieniu wcześniej stosowanego leczenia wynosił od 5 dni (w przypadku preparatów stosowanych miejscowo, leków nasennych i uspokajających) do 6 tyg. (w przypadku astemizolu i światłolecznictwa). Dla gks stosowanych ogólnie i niesteroidowych leków immunosupresyjnych okres ten wynosił 4 tyg. Stosowanie kortykosteroidów wziewnych lub donosowych ograniczono do dawki 1 mg/dobę. Dopuszczalne było stosowanie olejku do kąpieli i emolientów.

Podstawowym celem końcowym badania była ocena poprawy stanu klinicznego chorych w przebiegu leczenia, w oparciu o odsetkowy spadek wartości wskaźnika mEASI – *modified Eczema Area and Severity Index*. Wskaźnik ten jest modyfikacją indeksu EASI [20], gdyż dodatkowo ocenie podlega świąd skóry, będący podstawowym objawem podmiotowym u chorych na AZS. Dla każdego obszaru ciała (głowa/szyja, kończyny górne, tułów, kończyny dolne) w zależności od procentowego zajęcia ocenianego regionu BSA (0–100%) przyznawano ocenę 0–6. W odniesieniu do objawów klinicznych ocenie w skali 0–3 podlegały poszczególne wykwity (rumień, obrzęk/naciek, zadrapania/nadżerki, lichenifikacja). Ogólna suma dla wszystkich ocen mogła wynosić maksymalnie 12. Następnie wynik ten był mnożony przez wskaźnik rozległości zmian skórnych (maksymalna wartość – 6), aby najwyższa wartość równa była 72.

W przypadku pacjentów w wieku 2–6 lat ocena dla głowy/szyi była mnożona przez 0,2, dla kończyn górnych przez 0,2, dla tułowia przez 0,3 oraz dla kończyn dolnych przez 0,3 przed sumowaniem końcowym wyników. Podobnie postępowano w przypadku pacjentów w wieku 7–15 lat, w tej grupie ocena dla głowy/szyi była mnożona przez 0,1, a dla kończyn górnych przez 0,4, dając maksymalnie 72. Pacjenci i ich rodzice oceniali intensywność świądu w okresie doby poprzedzającej wizytę przy zastosowaniu 10-centymetrowej skali analogowej, w której 0 cm oznaczało brak świądu, a 10 cm oznaczało maksymalne nasilenie tego objawu. Ocena świądu przez chorych lub ich rodziców była następnie zamieniana ze skali analogowej na zwykłą skalę punktową 0–3, której wynik był mnożony przez wskaźnik rozległości zmian skórnych (0–6), dając maksymalnie wynik 18. Dlatego dla skali mEASI maksymalny końcowy wynik to 90 punktów.

Dodatkowo końcowej ocenie poddano w badaniu stan kliniczny chorych w oparciu o wskaźnik EASI, współczynnik reakcji klinicznej na leczenie (określany jako odsetek pacjentów z przynajmniej 60-% poprawą w skali mEASI między początkiem a końcem badania), ogólną odpowiedź

na leczenie w ocenie lekarza, ogólną reakcję na leczenie w ocenie pacjenta, ocenę rozległości zmian skórnych oraz ocenę jakości snu, przeprowadzoną przez pacjenta. W zakresie ogólnej odpowiedzi klinicznej na leczenie w ocenie lekarza używano następujących określeń: ustąpienie objawów – poprawa o 100%, doskonała reakcja kliniczna – poprawa w zakresie 90–99%, znaczna poprawa – dla poprawy w zakresie 75–89%, umiarkowana – dla poprawy w zakresie 50–74%, nieznaczna – dla poprawy w zakresie 30–49%, niezauważalna – dla poprawy o 0–29%, oraz pogorszenie w przypadku nasilenia się zmian chorobowych. Pacjenci lub ich rodzice oceniali zmiany w przebiegu AZS (w zakresie wyglądu, odczuć, zmian widocznych dla otoczenia), biorąc jako punkt odniesienia początek badania, przy pomocy określeń: znacznie lepiej, lepiej, nieznacznie lepiej, bez zmian, nieznacznie gorzej, gorzej lub znacznie gorzej. Przy ocenie jakości snu, oceniano noc poprzedzającą wizytę. Jako wskaźnik stosowano 1-centymetrową skalę analogową, gdzie 0 cm oznaczało źle przespaną noc, a 10 cm oznaczało, że sen pacjenta nie był zaburzony.

Ocena bezpieczeństwa leczenia obejmowała monitorowanie działań niepożądanych i ocenę badań laboratoryjnych. Działanie niepożądane zdefiniowano jako wystąpienie u pacjenta jakiegokolwiek zdarzenia o charakterze działania ubocznego, bez względu na to, czy było to związane z badanym lekiem.

Do analiz statystycznych użyto danych z populacji zaplanowanej do leczenia (*intent-to-treat* – ITT), tj. wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną aplikację maści. Ocenę skuteczności prowadzonego leczenia analizowano przy zastosowaniu testu Wilcozona dla sumy rang. Opisowe wartości P dla porównania grup chorych również przeliczono wg testu Wilcozona dla sumy rang, natomiast test Fishera zastosowano w celu porównania częstości występowania działań niepożądanych w badanych grupach pacjentów.

Wyniki

Skuteczność prowadzonego leczenia

W podgrupach wiekowych 2–6 lat i 7–15 lat w obrębie obu porównywanych grup obserwowano niewielkie różnice w wynikach oceny skuteczności leczenia, dlatego analizie poddano sumaryczne dane dla każdego schematu leczenia. Ogółem, z 624 pacjentów zrandomizowanych do badania i włączonych do populacji planowanej do leczenia (ITT), 207 pacjentów stosowało 0,03% maść tacrolimus raz/dobę, 210 aplikowało 0,03% maść tacrolimus 2 razy/dobę, a 207 chorych stosowało 1% OH w maści 2 razy/dobę. 41 pacjentów (19,8%) z grupy stosującej 1% OH w maści nie ukończyło badania, w grupie leczonych 0,03% maścią tacrolimus przerwano leczenie u 26 chorych (12,6%), u których podawano lek raz/dobę i u 21

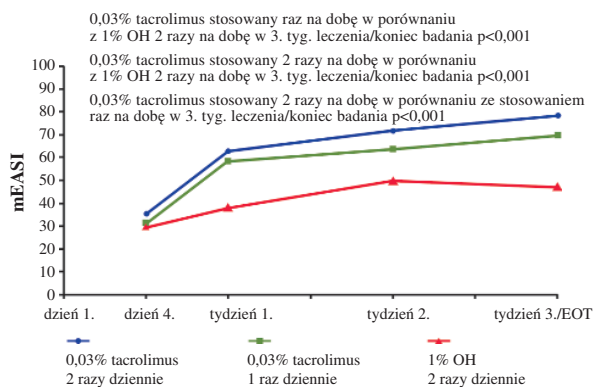
Tacrolimus 0,03% maść, stosowany raz lub 2 razy/dobę jest skuteczniejszy niż 1% octan hydrokortyzonu w leczeniu dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu: wyniki badań przeprowadzonych w warunkach randomizowanej próby podwójnie ślepej

Tab. 1. Charakterystyka demograficzna i podstawowe dane dotyczące badanych grup oraz przyczyny odstawienia leku

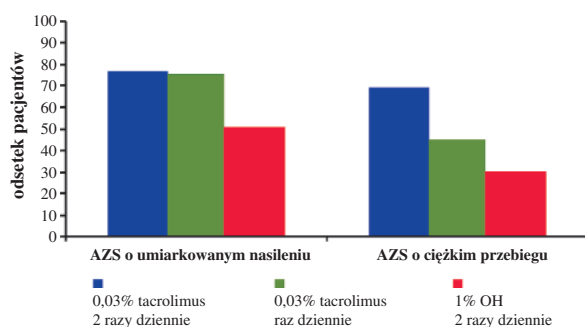
	Octan hydrokortyzonu 1%	Tacrolimus maść 0,03%	
		raz/dobę	2 razy/dobę
n	207	207	210
wiek w latach (średnia ±SD)			
cała grupa chorych	7,2±4,1	6,7±3,9	6,9±4,2
grupa wiekowa 2–6 lat	3,9±1,3	4,0±1,5	3,6±1,4
grupa wiekowa 7–15 lat	10,8±2,8	10,5±2,6	11,0±2,7
pleć męska:pleć żeńska (%)	51,7:48,3	48,3:51,7	45,2:54,8
grupa etniczna: n (%)			
biała	179 (86,5)	172 (83,1)	172 (81,9)
czarna	9 (4,3)	9 (4,3)	6 (2,9)
orientalna	6 (2,9)	10 (4,8)	13 (6,2)
inna	13 (6,3)	16 (7,7)	19 (9,0)
całkowity czas trwania atopowego zapalenia skóry			
średnia, lata ±SD	6,3±4,0	5,7±3,8	6,1±4,0
mediana, lata (minimum-maksimum)	5,0 (<1–15)	5,0 (<1–15)	5,0 (1–15)
czas trwania obecnego epizodu zaostrzenia			
średnia, mies. ±SD	27,5±37,4	26,5±35,8	28,1±40,0
mediana, mies. (minimum-maksimum)	9,9 (0,2–176,4)	9,2 (0,2–168,9)	7,9 (0,1–171,8)
nasilenie procesu chorobowego w dniu 1.: n (%)			
łagodne	0	0	1 (0,5)
umiarkowane	93 (44,9)	108 (52,2)	111 (52,9)
ciężkie	114 (55,1)	99 (47,8)	98 (46,7)
łączna powierzchnia zmienionej chorobowo powierzchni skóry dzień 1.: n (%)			
0 do ≤25%	75 (36,2)	89 (43,0)	87 (41,4)
>25 do ≤50%	63 (30,4)	53 (25,6)	63 (30,0)
>50 do ≤75%	51 (24,6)	43 (20,8)	43 (20,5)
>75 do ≤100%	18 (8,7)	22 (10,6)	17 (8,1)
procent zajętej całkowitej powierzchni ciała BSA (dzień 1.)			
średnia ±SD	38,9±24,2	37,2±26,0	37,1±23,7
mediana (minimum-maksimum)	36,0 (5,0–99,0)	31,5 (5,0–100,0)	32,0 (4,7–100,0)
przyczyny przerwania leczenia: n (%)			
brak skuteczności	17 (8,2)	8 (3,9)	4 (1,9)
działania niepożądane	6 (2,9)	3 (1,4)	8 (3,8)
niedozwolone leczenie	1 (0,5)	5 (2,4)	1 (0,5)
wycofanie zgody	11 (5,3)	6 (2,9)	4 (1,9)
inne	6 (2,9)	4 (1,9)	4 (1,9)

pacjentów (10,0%) stosujących maść 2 razy/dobę (tab. 1.). Głównym powodem przerwania leczenia w grupie leczonej 1% OH (17 pacjentów; 8,2%) i w grupie stosującej 0,03% maść tacrolimus raz/dobę (8 pacjentów; 3,9%) był brak skuteczności, natomiast w grupie leczonej 0,03% maścią tacrolimus 2 razy/dobę leczenie przerywano (8 pacjentów; 3,8%) głównie z powodu działań niepożądanych. Dane demograficzne chorych były zbliżone we wszyst-

kich trzech grupach leczenia (tab. 1.). Biorąc pod uwagę stopień nasilenia procesu chorobowego na początku badania, większa liczba pacjentów w grupie 1% OH prezentowała ciężką odmianę AZS (114 chorych; P=NS, χ^2 -test), w porównaniu do grup stosujących 0,03% tacrolimus, raz lub 2 razy/dobę (odpowiednio 99 i 98 chorych). Średni procent zajętej powierzchni ciała, określany na początku badania był zbliżony w każdej z grup leczenia (1% OH –



Ryc. 1. Mediana odsetkowego spadku wartości oceny stanu klinicznego w zmodyfikowanej skali *Eczema Area and Severity Index* (mEASI) w stosunku do stanu przed leczeniem. EOT: end of treatment – koniec leczenia; OH: hydrocortisone acetate – octan hydrokortyzonu



Ryc. 2. Współczynnik reakcji i na leczenie [≥60% poprawa w zmodyfikowanej skali *Eczema Area and Severity Index* (mEASI)] w odniesieniu do nasilenia atopowego zapalenia skóry (AZS) na początku badania. OH: hydrocortisone acetate – octan hydrokortyzonu

38,9%; 0,03% tacrolimus, raz/dobę – 37,2%; 0,03% tacrolimus 2 razy/dobę – 37,1%). W grupie 0,03% tacrolimus, stosowanego raz/dobę w przypadku 22 pacjentów (10,6%) zmiany skórne obejmowały 75–100% powierzchni ciała, w porównaniu do 18 pacjentów (8,7%) w grupie 1% OH i 17 pacjentów (8,1%) w grupie leczonej 0,03% maścią tacrolimus 2 razy/dobę.

Po 3 tyg. leczenia, w porównaniu do stanu wyjściowego, mediana odsetkowego spadku wartości mEASI wynosiła odpowiednio 78,7% – 0,03% tacrolimus 2 razy/dobę, 70,0% – 0,03% tacrolimus raz/dobę i 47,2% – 1% OH (ryc. 1). Istotna poprawa w skali mEASI była widoczna po 4. dniu leczenia we wszystkich 3 grupach chorych, ale pod koniec 1. tyg. w obydwu grupach stosujących 0,03% tacrolimus wykazano znamienne większą różnicę w zakresie mediany odsetkowego obniżenia wartości mEASI w porównaniu do wyniku w grupie leczonej 1% OH. Różnica ta utrzymywała się do końca prowadzonej obserwacji (P<0,001, test Wilcozona dla sumy rang). Ponadto, od 4. dnia badania u pacjentów stosujących 0,03% tacrolimus 2 razy/dobę stwierdzano większą poprawę niż przy stosowaniu tego leku raz/dobę. Poprawa ta stała się znamienne istotna po 2 tyg. leczenia (P=0,028), a wysoce istotna po 3 tygodniach leczenia (P=0,007, test Wilcozona dla sumy rang).

Dane analizowano także w zależności od nasilenia objawów klinicznych przed rozpoczęciem leczenia. We wszystkich 3 grupach pacjentów współczynnik reakcji klinicznej na stosowane leczenie u chorych, prezentujących ciężką postać AZS na początku badania był niższy niż u pacjentów z umiarkowanym nasileniem procesu chorobowego (ryc. 2.). W grupie pacjentów z umiarkowaną postacią choroby stwierdzano istotnie większą poprawę w skali mEASI po zastosowaniu maści tacrolimus 0,03% raz lub 2 razy/dobę w porównaniu do stanu po aplikacjach 1% maści z OH (P<0,001, test Wilcozona dla sumy rang), natomiast obserwowano niewielkie różnice w odniesieniu do skuteczności w obrębie podgrup stosujących 0,03% tacrolimus (tab. 2.). Z kolei u chorych prezentujących ciężką postać AZS przed leczeniem, odpowiedź na preparat

Tab. 2. Odsetkowy spadek wartości oceny stanu klinicznego w zmodyfikowanej skali *Eczema Area and Severity Index* w okresie od początku do końca badania (tydzień 3.). Punktem odniesienia było nasilenie procesu chorobowego przed leczeniem

	Octan hydrokortyzonu 1%		Tacrolimus maść 0,03%			
			raz/dobę		2 razy/dobę	
	n	średnia (25%/75%)	n	mediana (25%/75%)	n	mediana (25%/75%)
nasilenie procesu chorobowego przed leczeniem						
umiarkowane	92	59,7 (21,5/83,9)	107	79,3 (57,1/91,3)	110	81,6 (60,7/91,8)
ciężkie	112	41,6 (10,7/65,6)	97	54,1 (18,0/80,0)	96	75,5 (52,3/86,8)

Tacrolimus 0,03% maść, stosowany raz lub 2 razy/dobę jest skuteczniejszy niż 1% octan hydrokortyzonu w leczeniu dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu: wyniki badań przeprowadzonych w warunkach randomizowanej próby podwójnie ślepej

Tab. 3. Ogólna poprawa stanu klinicznego (reakcja na leczenie) w ocenie lekarza i pacjenta od początku do końca badania (tydzień 3.)

	Octan hydrokortyzonu 1%	Tacrolimus maść 0,03%	
		raz/dobę	2 razy/dobę
ogólna reakcja na leczenie w ocenie lekarza			
wszyscy pacjenci (n)	206	205	210
ustąpienie lub doskonała poprawa (n %)	28 (13,6)	57 (27,8)	77 (36,7)
≥ umiarkowana poprawa (n %)	109 (52,9)	152 (74,1)	170 (81,0)
ogólna reakcja na leczenie w ocenie pacjenta			
wszyscy pacjenci (n)	205	206	210
znacznie lepiej (n %)	43 (21,0)	87 (42,2)	99 (47,1)
lepiej lub znacznie lepiej (n %)	104 (50,7)	138 (67,0)	174 (82,9)
ocena świądu i jakości snu przez pacjenta			
świąd (n, średnia ±SD)			
dzień 1.	207 (6,2±2,6)	206 (6,3±2,7)	209 (6,1±2,6)
koniec leczenia (tydzień 3.)	204 (4,2±3,1)	206 (3,3±3,0)	208 (2,6±2,6)
jakość snu (n, średnia ±SD)			
dzień 1.	207 (5,6±3,1)	206 (5,9±3,2)	209 (5,6±3,1)
koniec leczenia (tydzień 3.)	204 (7,0±3,2)	206 (7,5±3,0)	208 (8,1±2,4)

tacrolimus 0,03% maść stosowany 2 razy/dobę była wyraźnie lepsza niż w grupie, która stosowała ten lek raz/dobę (mediana odsetka spadku wartości w skali mEASI w porównaniu ze stanem na początku badania wynosiła 75,5 vs 54,1%; $P=0,001$, test Wilcozona dla sumy rang).

Mediana odsetkowego spadku wartości oceny stanu klinicznego w skali EASI w przebiegu leczenia była znacznie większa w obydwu schematach leczenia z użyciem preparatu tacrolimus 0,03% maść (aplikacja 2 razy/dobę: 76,7%, stosowanie raz/dobę: 66,7%) w porównaniu z wynikami leczenia 1% OH w maści (47,6%; $P<0,001$, test Wilcozona dla sumy rang). Stosowanie preparatu tacrolimus 0,03% maść 2 razy/dobę powodowało istotnie większą poprawę niż aplikacja tego leku raz/dobę ($P=0,015$, test Wilcozona dla sumy rang). W zakresie ograniczenia rozległości zmian skórnych istotne zmniejszenie obszaru zmian chorobowych było zauważalne po 4. dniu badania we wszystkich 3 grupach chorych. Po tygodniowym leczeniu u pacjentów stosujących tacrolimus 0,03% maść zarówno raz, jak i 2 razy/dobę, stwierdzano większą poprawę w zakresie ograniczenia rozległości zmian skórnych w porównaniu do poprawy uzyskanej w grupie chorych stosujących 1% OH. Różnica była znamienna po 3 tyg. leczenia ($P<0,001$, test Wilcozona dla sumy rang). Wykazano też, że aplikacja maści tacrolimus 0,03% 2 razy/dobę powodowała istotnie większą poprawę w porów-

naniu ze stosowaniem tego leku raz/dobę ($P=0,016$, test Wilcozona dla sumy rang).

Zarówno lekarze, jak i pacjenci lub ich rodzice informowali o większej skuteczności obydwu schematów leczenia z użyciem preparatu tacrolimus 0,03% maść, przy czym oceniano, że stosowanie leku 2 razy/dobę przynosi największą poprawę (tab. 3.). W odniesieniu do oceny świądu i jakości snu rejestrowano poprawę w okresie między dniem 1. a końcem badania we wszystkich 3 porównywanych grupach chorych. Ponownie, aplikacja preparatu tacrolimus 0,03% maść 2 razy/dobę skutkowała największą poprawą. Pacjenci z tej grupy zgłaszali średnie zmniejszenie świądu o prawie 60% oraz średnią poprawę w zakresie jakości snu o 45% w ciągu 3 tyg. prowadzonego leczenia.

Pomimo że na początku badania średni obszar zmiennej chorobowo powierzchni ciała był zbliżony we wszystkich 3 grupach chorych, to pacjenci, którzy stosowali 1% OH zużyli znacznie większą ilość maści w ciągu 3-tygodniowego badania (średnie całkowite zużycie maści wyniosło 175,2 g).

Chorzy, którzy stosowali 0,03% tacrolimus w maści raz/dobę zużyli średnio łącznie 112,0 g preparatów (średnio 53,8 g placebo + średnio 59,4 g maści tacrolimus), natomiast w grupie stosującej 0,03% tacrolimus w maści 2 razy/dobę średnie całkowite zużycie wyniosło 122,5 g maści.

Tab. 4. Najczęstsze działania niepożądane^a – częstość występowania niezależnie od ich przyczyny

COSTART	Octan hydrokortyzonu 1%	Tacrolimus maść 0,03%	
		raz/dobę	2 razy/dobę
n	207	207	210
uczucie pieczenia skóry	30 (14,5)	48 (23,2)	50 (23,8)
świąd skóry	33 (15,9)	38 (18,4)	45 (21,4)
zapalenie mieszków włosowych	8 (3,9)	8 (3,9)	11 (5,2)
objawy grypowe	11 (5,3)	6 (2,9)	12 (5,7)
odczyn rumieniowy	2 (1,0)	6 (2,9)	6 (2,9)
gorączka	4 (1,9)	5 (2,4)	6 (2,9)
ból głowy	6 (2,9)	2 (1,0)	8 (3,8)
osutki skórne	2 (1,0)	3 (1,4)	6 (2,9)
zakażenie skóry	6 (2,9)	3 (1,4)	6 (2,9)
osutka krostkowa	5 (2,4)	3 (1,4)	3 (1,4)

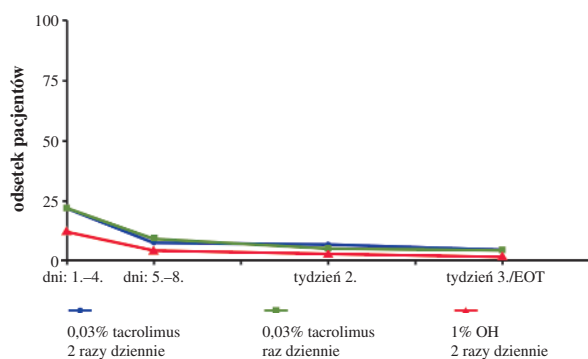
COSTART, symbole kodujące dla terminologii reakcji niepożądanych
^a przynajmniej 2% pacjentów w każdej z grup pacjentów

Bezpieczeństwo

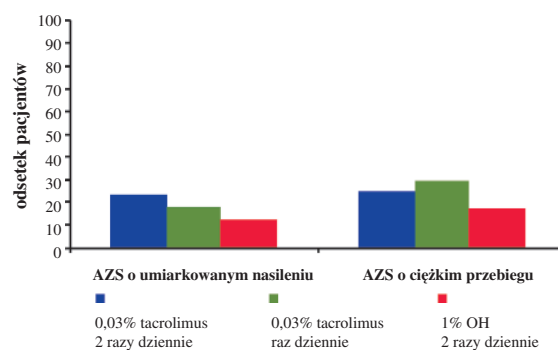
Uczucie pieczenia skóry i swędzenie w miejscu aplikacji preparatu były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi we wszystkich 3 porównywanych grupach chorych (tab. 4.). W większości przypadków były to odczucia o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu i zmniejszały się wraz z upływem czasu (ryc. 3.). Pacjenci stosujący 0,03% tacrolimus w maści raz lub 2 razy/dobę zgłaszali istotnie częściej uczucie pieczenia skóry o przemijającym charakterze w porównaniu z pacjentami z grupy stosującej 1% OH (P=0,028, test Fishera).

Jak można było oczekiwać, u chorych z ciężką postacią AZS rozpoznaną na początku badania obserwowano częstsze występowanie uczucia pieczenia skóry w porównaniu do pacjentów z umiarkowanym nasileniem procesu chorobowego (ryc. 4.). Podrażnienie skóry prowadziło do przerwania leczenia przez 2 pacjentów w grupie stosującej 0,03% tacrolimus w maści (u 1 chorego stosującego lek raz/dobę i w przypadku 1, który stosował preparat 2 razy/dobę).

We wszystkich 3 porównywanych grupach chorych zakażenia wirusem *herpes simplex* występowały rzadko.



Ryc. 3. Częstość występowania uczucia pieczenia skóry w przebiegu leczenia. EOT: end of treatment – koniec leczenia; OH: hydrocortisone acetate – octan hydrokortyzonu



Ryc. 4. Częstość występowania uczucia pieczenia skóry w zależności od nasilenia procesu chorobowego przed leczeniem. OH: hydrocortisone acetate – octan hydrokortyzonu

U 1 pacjenta (0,5%) w grupie leczonej OH wystąpiła opryszczka, określona jako związana ze stosowanym leczeniem. 2 pacjentów (1%) w grupie leczonej preparatem tacrolimus maść 0,03% raz/dobę zgłosiło infekcję wirusem *herpes simplex* (obydwa niezwiązane z leczeniem), a w grupie leczonej 2 razy/dobę podobny epizod zarejestrowało 3 pacjentów (1,4%) – (w 2 przypadkach uznano związek z leczeniem).

Objawy grypowe i gorączka były najczęstszym ogólnym działaniem niepożądanym, nie było jednak różnicy w częstości ich występowania w porównywanych grupach. Nie wykazano także różnicy w zakresie bezpieczeństwa terapii związanej z wiekiem pacjentów, z wyjątkiem uczucia pieczenia skóry, które występowało częściej u pacjentów między 7.–15. rokiem życia. 6 chorych doświadczyło ciężkich działań niepożądanych w czasie trwania leczenia. W grupie leczonej 1% OH 1 pacjent zarejestrował ból brzucha (określony jako niezwiązany z leczeniem badanym lekiem), u 1 wystąpiły dolegliwości bólowe w obrębie kończyn dolnych, wynikające z infekcyjnego procesu układu stawowo-kostnego (prawdopodobny związek ze stosowanym leczeniem), natomiast 1 chory zarejestrował zgłosił brak działania leku (związek mało prawdopodobny; wystąpił w 2. dniu terapii). W grupie leczonej preparatem tacrolimus 0,03% 2 razy/dobę 1 pacjent zgłosił brak działania (związek mało prawdopodobny), 1 był hospitalizowany w celu wykonania rutynowych badań kontrolnych w związku z oceną ewentualnych zaburzeń wzrostu i dojrzewania (bezwzględnie niezwiązane z leczeniem), a w grupie leczonych maścią tacrolimus 0,03% w przypadku 1 pacjenta rozpoznano *Eruptio varicelliformis Kaposi*, łącznie z towarzyszącą infekcją bakteryjną (możliwy związek z leczeniem). W grupie pacjentów leczonych preparatem tacrolimus 0,03% raz/dobę nie zgłoszono poważnych działań niepożądanych.

Z powodu nietolerancji leczenia terapię przerwano u 6 pacjentów w grupie leczonej 1% OH (u 3 pacjentów doszło do infekcji skóry, u 1 do zaostrzenia w nieleczonym obszarze skóry, w 1 przypadku pojawiły się wykwit rumieniowo-krostkowe, a w 1 przypadku lek oceniono jako nieskuteczny).

W grupie leczonej maścią tacrolimus 0,03% raz/dobę 3 pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. U 1 wystąpiło pieczenie i świąd skóry, u 1 doszło do zaostrzenia stanu zapalnego w nieleczonym obszarze skóry, u 1 przypadku pojawiły się wykwit rumieniowo-krostkowe. W grupie leczonej maścią tacrolimus 0,03% 2 razy/dobę 8 pacjentów przerwało terapię ze względu na działania niepożądane: 1 z powodu pieczenia w skóry, 1 w związku z objawami zapalenia mieszków włosowych z dodatkowym nadważeniem, w 2 przypadkach powodem był rozwój objawów opryszczki zwykłej (u 1 chorego dodatkowo powikłanej zakażeniem bakteryjnym), u 2 pacjentów z powodu braku działania leku oraz u kolejnych 2 chorych z powodu rozwoju objawów

bakteryjnego zakażenia skóry. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyłeń od wartości prawidłowych u większości pacjentów. U 1 chorego z grupy leczonej maścią tacrolimus 0,03% raz/dobę w 16. dniu stwierdzono leukopenię, co określono jako najprawdopodobniej niezwiązane z prowadzonym leczeniem. Leukopenię zaobserwowano też u 1 pacjenta w grupie leczonej maścią tacrolimus 0,03% 2 razy/dobę w 21. dniu prowadzonej terapii, zdarzenie to określono jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem.

Dyskusja

Przedstawiona praca jest pierwszym tego rodzaju badaniem, mającym na celu porównanie skuteczności preparatu tacrolimus maść w stężeniu 0,03% o dawkowaniu raz lub 2 razy/dobę ze skutecznością miejscowego gks o umiarkowanej sile działania stosowanego 2 razy/dobę w leczeniu chorych na AZS. Uzyskane wyniki wskazują, że w porównaniu z 1% OH stosowanym 2 razy/dobę, zarówno 2- jak i 1-krotna aplikacja maści tacrolimus 0,03% jest skuteczniejsza w leczeniu dzieci chorych na AZS. Najlepszą poprawę kliniczną obserwowano u pacjentów leczonych maścią tacrolimus 0,03% 2 razy/dobę. Ten schemat podawania był szczególnie skuteczny u osób reprezentujących ciężki stan kliniczny przed leczeniem. Ponieważ w grupie chorych o umiarkowanym stanie klinicznym stwierdzono nieznaczną różnicę w skuteczności pomiędzy leczonymi maścią tacrolimus 0,03% raz lub 2 razy/dobę, wydaje się, że metoda polegająca na aplikacji leku raz/dobę będzie wystarczająca do uzyskania poprawy stanu klinicznego. Możliwą opcją terapeutyczną dla klinicysty w przypadku chorych na AZS o ciężkim przebiegu jest stosowanie maści tacrolimus 0,03% 2 razy/dobę w celu uzyskania stanu umiarkowanego, a następnie korzystne dla pacjenta będzie przejście na dawkowanie raz/dobę. Dalsze badania kliniczne mogą wykazać czy dawkowanie maści raz/dobę w miarę ustępowania objawów choroby i czasu stosowanej terapii można będzie następnie ograniczyć do stosowania w formie schematu przerywanego, w zależności od indywidualnego stanu klinicznego chorych. Pacjenci leczeni maścią tacrolimus 0,03% prezentowali znacznie szybszą i szerszą poprawę w zakresie redukcji rozległości zmian skórnych, a w konsekwencji wymagali mniejszej ilości preparatu do uzyskania poprawy i utrzymania efektu terapeutycznego.

Możliwość ograniczenia zużycia maści bez wpływu na skuteczność prowadzonego leczenia jest opłacalna nie tylko dla pacjenta i klinicysty, lecz ma także poważny wpływ na koszty ponoszone przez system ubezpieczeń zdrowotnych. Dlatego fakt, że dzieci chore na AZS o umiarkowanym przebiegu klinicznym mogą być skutecznie prowadzone przy zastosowaniu maści tacrolimus 0,03% stosowanej raz/dobę, a następnie w systemie przerywanym znacznie ograniczy koszty terapii długoterminowej.

Celem każdej zalecanej metody leczniczej jest poprawa zdrowia i jakości życia chorego. W większości przypadków chorych leczonych maścią tacrolimus 0,03% w tym badaniu uzyskano istotną poprawę kliniczną w zakresie głównych objawów chorobowych, co oznacza także poprawę jakości ich życia.

Badania przeprowadzone w USA wykazały poprawę zależną od stanu zdrowia chorych, jakości życia u dorosłych i dzieci chorych na AZS leczonych maścią tacrolimus 0,03% i 0,1% przez 12 tyg. [21].

Jedynym działaniem niepożądanym występującym znacząco częściej w grupie leczonej maścią tacrolimus było przemijające uczucie pieczenia w miejscu aplikacji preparatu. Wcześniejsze prace donoszą o utrzymywaniu się tego zjawiska przez ok. 10 min od nałożenia maści [14, 15], a dyskomfort z nim związany nie powodował zwykle przerwania leczenia. W miarę ustępowania zmian chorobowych częstość rejestrowania uczucia pieczenia skóry zmniejsza się. Wspomniane miejscowe działanie niepożądane obserwowane jest częściej w grupie pacjentów o ciężkim przebiegu AZS, u których stosowano maść tacrolimus 0,03% raz/dobę. Najprawdopodobniej było to związane z wolniejszym ustępowaniem zmian skórnych w tej grupie badanych. W badaniu tym nie porównano skuteczności maści tacrolimus w 0,03% z silnymi miejscowymi gks. Zgodnie z założeniami protokołu tego badania przeprowadzonego w warunkach próby podwójnie ślepej, uznano za niewłaściwe stosowanie silniejszych preparatów gks, zwłaszcza u młodych pacjentów, głównie ze względu na ich możliwe działania niepożądane. Przyszłe badania prowadzone w warunkach otwartych pozwolą nam na bardziej jednoznaczne porównanie. Dodatkowo interesującym będzie obserwacja naszych pacjentów w długim okresie po zakończeniu badania, w celu określenia utrzymywania się poprawy stanu klinicznego, jak też występowania nawrotów.

Reasumując, uzyskane wyniki stanowią dobrą podstawę do zalecenia stosowania maści tacrolimus 0,03% zarówno raz, jak i 2 razy/dobę u dzieci chorych na AZS o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu klinicznym. Lekarze mający wątpliwości związane ze stosowaniem maści tacrolimus 0,1% u dzieci mogą bezpiecznie zalecać stężenie 0,03% tego preparatu. Ponadto klinicysta może dopasować schemat leczenia, w zależności od nasilenia procesu chorobowego u pacjenta w chwili rozpoczęcia terapii i następującej poprawy jego stanu klinicznego.

Podsumowując – maść tacrolimus 0,03% jest bezpieczną i skuteczną alternatywą w stosunku do 1% OH w maści u dzieci chorych na AZS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu procesu chorobowego. Preparat ten stanowi jednocześnie wygodną opcję nowego sposobu leczenia dla każdego lekarza praktyka.

Podziękowania: Dziękujemy Claire Foster za pomoc w wydaniu, Ruthild Sautermeister za analizę statystycz-

ną. Badanie sponsorowała Fujisawa GmbH, Munich, Germany.

Piśmiennictwo

1. Leung DYM: Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 860-76.
2. Rajka G: Essential aspects of atopic dermatitis. *Monogr Allergy* 1987; 21: 116-31.
3. McNally NJ, Phillips DR, Williams HC. The problem of atopic eczema: aetiological clues from the environment and lifestyles. *Soc Sci Med* 1998; 46: 729-41.
4. Lubach D, Benschmann A, Bornemann U: Steroid induced dermal atrophy. Investigations on discontinuous application. *Dermatologica* 1989; 179: 67-72.
5. Goto T, Kino T, Hatanaka H, et al. FK506: historical perspectives. *Transplant Proc* 1991; 23: 2713-17.
6. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 3: 396-8.
7. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 69-76.
8. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients. Part I. Efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 28-38.
9. Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999-1006.
10. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 547-55.
11. Soter NA, Fleischer AB, Webster GF, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients. Part II. Safety. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 39-46.
12. Aoyama H, Tabata N, Tanaka M, et al. Successful treatment of resistant skin lesions of atopic dermatitis with 0.1% tacrolimus ointment. *Br J Dermatol* 1995; 133: 492-500.
13. Reitamo S, Leent EJM, Ho V, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 539-46.
14. Kang S, Lucky AW, Pariser D et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 58-64.
15. Paller A, Eichenfeld LF, Leung DYM, et al. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 47-57.
16. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, et al. A randomized vehiclecontrolled trial of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637-44.
17. Bos JD, Sillevius Smitt JH. Atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7: 101-14.
18. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92: 44-7.
19. Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 144: 13-4.
20. Hanifin JM, Thurston M, Ornoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): an assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2001; 10: 11-8.