

Takrolimus ve Dermatolojide Kullanımı

Fatma Aydın, Nilgün Şentürk, Tayyar Cantürk, Ahmet Yaşar Turanlı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun

Özet

Takrolimus (FK506), makrolid lakton grubu immünsüpresif bir ajandır ve organ transplantasyonlarından sonra doku reddini önlemek için kullanılmaktadır. Son yıllarda atopik dermatit ve psoriasis gibi inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde sistemik ve/veya topikal takrolimus kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir. Bu yazıda takrolimusun farmakolojik özellikleri ve dermatolojideki kullanımı gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Takrolimus (FK506), dermatoloji

Aydın F, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. Takrolimus ve dermatolojide kullanımı. TÜRKDERM 2002; 36: 152-156.

Summary

Tacrolimus (FK506) is a macrolid lactone immunosuppressive drug and used for the prevention of tissue rejection after organ transplantation. Recently, therapeutic efficacy of topical and/or systemic tacrolimus in the treatment of inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis and psoriasis vulgaris has been demonstrated. In this article, uses of tacrolimus in dermatology and its pharmacologic property have been reviewed.

Key Words: Tacrolimus (FK506), dermatology

Aydın F, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. Tacrolimus and uses in dermatology. TÜRKDERM 2002; 36: 152-156.

Takrolimus (FK-506); siklosporin, rapamisin ve askomisin gibi makrolid lakton grubu, immünsüpresif bir ajandır. İlk kez 1984 yılında *Streptomyces tsukubaensis* adlı bir mantardan üretilmiştir^{1,2}. Organ (böbrek, karaciğer ve kalp) nakli yapılanlarda doku reddini önlemek için kullanılmaktadır^{3,4}. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, topikal ve sistemik uygulanan takrolimusun, inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir³.

Etki Mekanizması

Takrolimusun immünsüpresif etkisini nasıl gösterdiği kesin olarak bilinmemekle birlikte, kalsinörin inhibisyonu yaparak, antijen spesifik T hücre aktivasyonunu ve başta interlökin-2 (IL-2) olmak üzere IL-4, IL-5 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ettiği düşünülmektedir. Kalsinörin, hedef proteinlerden fosfat gruplarını ayıran, kalsiyum aktivasyonu yapan bir enzimdir. Sitokinlerin transkripsiyonel aktivasyonunda temel rol oynamaktadır ve immünsüpresyon yapmak için iyi bir hedefdir. Takrolimus, hücre membranını geçer ve bağlayıcı proteinine

(takrolimus bağlayıcı protein) bağlanır. Takrolimus bağlayıcı protein, T lenfositlerde yaygın olarak bulunan sitozolik bir proteindir. Takrolimus ve bağlayıcı proteinin (takrolimus bağlayıcı protein) oluşturduğu kompleks, fosfattan aktif bölgelerin uzağında kalsinörünü inhibe eder, kalsinörin-transkripsiyon faktör etkileşimine fiziksel olarak engel olur ve defosforilasyonu önler. Sonuç olarak IL-2 ve diğer sitokinlerin sentezi ve salınımı inhibe edilir^{5,6}. Takrolimusun IL-2 sentezini azaltma gücü siklosporinden 10 ile 100 kat daha fazladır⁴.

İlaç topikal uygulandığında T hücreleri, mast hücreleri, bazofiller ve dentritik hücrelere etki eder⁵. Topikal steroidlerle oluşan deri atrofisi, kalsinörin kollajen sentezinde rol oynamasından dolayı takrolimus ile oluşmaz⁵.

Farmakokinetik ve Metabolizma

Takrolimus oral, intravenöz ve topikal yoldan uygulanabilir. Oral kullanım sonrası emilim oranı sabit değildir, % 13 ile % 23 arasında değişiklik gösterir. Bu nedenle oral

Alındığı Tarih: 22.04.2002 **Kabul Tarihi:** 04.06.2002

Yazışma Adresi: Dr.Fatma Aydın, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı 55139 Kurupelit/Samsun
Telefon: 0362 457 60 00 / 2353 Fax: 0362 457 60 41 e-mail: bennet@myynet.com

dozun günde 3-4 kez uygulanması ile intravenöz uygulamaya benzer kan konsantrasyonuna ulaşılabilir. Yiyeceklerle alınımı emilimi etkiler. Yağlı yemeklerle alındığında emilimi azalır. Hafif hepatik ve renal yetmezlikte doz azaltılması gerekmez. Topikal uygulandığında emilimi derinin fiziksel durumuna bağlıdır. Sağlıklı deriye ilacın topikal uygulanmasıyla emilim görülmez ve kanda tespit edilmez⁷.

Kandaki yarılanma ömrü yaklaşık 40 saattir. İlaç karaciğerde sitokrom P-450 III A enzim sistemi ile metabolize olur⁴. Siklosporin ile etkileşimi olan ilaçların (ketokanazol, eritromisin, kortikosteroidler, fenitoin, fenobarbital vb.) takrolimusla da etkileşimi vardır. İlaç, etkileşimi olan başka bir ilaç ile kullanıldığında doz ayarlaması gerekir ve kan konsantrasyonu izlenmelidir. Siklosporin ve takrolimus nefrotoksik etkileri nedeniyle birlikte verilmemelidir ve takrolimus tedavisine siklosporinin son dozundan 24 saat sonra başlanmalıdır. Sisplatin, amfoterisin B ve asiklovir vb. nefrotoksik ilaçlar ile birlikte verilmemelidir. Aşılama, siklosporine benzer şekilde immünsüpresyon yapıcı etkiyi azaltacağından canlı aşılardan sakınılmalıdır⁴.

Solid organ reddinin önlenmesi için yetişkinlerde 0.1-0.15 mg/kg/gün dozda, ikiye bölünmüş olarak kullanılır. Çocuk hastalarda ilacın emilimi ve atılımı farklılık gösterdiği için, vücut ağırlığının kilogramı başına daha yüksek doza ihtiyaç duyulur. Çocuklarda 0.15-0.2 mg/kg/gün kullanılması önerilmektedir. Bu ilaç ile ilgili çalışmalar sınırlı olduğundan dermatolojik dozu kesin olarak belirle-nememiştir⁴.

Dermatolojide Kullanımı

Takrolimusun dermatolojide kullanımı ile ilgili çalışmalar başlangıçta sistemik kullanımı ile ilgili iken, daha sonraları topikal uygulama yönünde yoğunlaşmıştır. Topikal uygulamanın sistemik uygulamaya göre pek çok avan-

tajları vardır. Topikal olarak sağlam deriye uygulandığında çok az miktarda emilir ve inflame derinin iyileşmesi oranında bu emilim azalır. Hasarlı dokudan emilim sağlam dokuya göre 7 kat fazladır⁷.

Takrolimusun dermatolojideki klinik kullanımı tablo I' de gösterilmiştir.

Atopik Dermatit

Şiddetli atopik dermatitte, metotreksat, azotiopurin, siklosporin, sistemik ve lokal steroidlerin uzun dönemde ortaya çıkabilecek yan etkileri nedeniyle yeni tedavi seçenekleri üzerinde durulmaktadır. Topikal takrolimus gibi immünomodülatörler, atopik dermatitli hastalar için yeni bir tedavi seçeneğidir fakat etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Atopik dermatitin patogenezinde rol oynayan IL-4 ve IL-5 gibi sitokinlerin salınımını inhibe ederek etki ettiği düşünülmektedir².

Yapılan çalışmalarda, atopik dermatitin tedavisinde takrolimusun topikal olarak farklı konsantrasyonlarda uygulanmasının etkili olduğu gösterilmiştir⁸⁻¹². Alaiti ve meslektaşları, yaşları 5 ile 75 arasında değişen 39 atopik dermatitli hastaya takrolimus % 0.3 merhem günde iki kez 8 gün süre ile uygulanmasının güvenli olduğunu ve hastaların % 95'inin iyileşme gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ilacın çok az bir kısmının sistemik dolaşıma geçtiği, tekrarlayan uygulamalarda herhangi bir yan etki gözlenmeden 2-3 ay süreyle remisyon sağlandığı bildirilmiştir⁸. Ruzicka ve meslektaşları, yaşları 13-60 arasında değişen 200 atopik dermatitli hastaya, takrolimus % 0.03, % 0.1 ve % 0.3 merhem günde 2 kez, 3 hafta uygulanması ile tedavi grupları arasında istatistiksel olarak fark olmadığını ve 3 farklı konsantrasyonda da % 85 klinik iyileşme olduğunu gözlemişlerdir. Bu çalışmada, uygulama yerinde kaşıntı, yanma ve eritem görüldüğü ve bu yan etkilerin 2-4 gün içinde iyileşme gösterdiği, sistemik yan etki

Tablo I: Dermatolojide takrolimus kullanımı.

Hastalıklar	Tedavi
Atopik dermatit ⁸⁻¹²	Topikal % 0.03, % 0.1, % 0.3 merhem
Liken planus (mukoza) ^{28,29}	Topikal % 0.1 merhem
Steroidin indüklediği rozase ³⁰	Topikal % 0.075 merhem
Alopesi areata ¹⁷	Topikal % 0.1 ve % 0.25 solüsyon
Behçet Hastalığı ^{24,25}	Sistemik 0.1-0.15 mg/kg
El allogrefti ²⁷	Sistemik ve topikal
Psoriasis ¹³⁻¹⁶	Sistemik 0.05-0.15 mg/kg veya topikal
Piyoderma gangrenozum ¹⁸⁻²³	Sistemik 0.15 mg/kg veya topikal
Greft Versus Host hastalığı ²⁶	Sistemik+PUVA

görülmeyişi ve kan seviyesinin tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu bildirilmiştir⁹. Nakagawa ve meslektaşları ortalama yaşları 24 olan 50 atopik dermatitli hastada yaptıkları bir çalışmada, topikal takrolimus merhemini (% 0.03, % 0.1 ve % 0.3 konsantrasyonlarında) kullanılması ile 3-7 günde hem klinik hem de histopatolojik iyileşme elde edildiğini ve likenifiye lezyonların daha uzun sürede tedavi edildiğini bildirmişlerdir¹⁰. Boguniewicz ve meslektaşlarının yaptıkları bir çalışmada, yaşları 7-16 arasında değişen 180 atopik dermatitli hastaya, topikal takrolimusun günde 2 kez 3 hafta süre kullanılması ile % 67-70 (plasebo % 38) iyileşme elde edildiği ve güvenli olduğu bildirilmiştir¹¹. Yapılan başka bir çalışmada yaşları 2-15 yaşları arasında değişen 255 atopik dermatitli hastaya, hastalığın her atağında 1 hafta süreyle % 0.1 takrolimus merhem uygulanmış ve 1 yıllık takip sonucunda bu tedavinin etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir¹².

Klinik çalışmalar, topikal takrolimusun atopik dermatitte yüksek etkinliğe sahip olduğunu ve topikal steroidlerin neden olduğu yan etkileri yapmadığını göstermiştir. Topikal takrolimus, atopik dermatitte 40 yıldan daha fazla bir süredir kullanılan topikal steroidlerin yerini alabilecek yeni bir antiinflamatuvar tedavi seçeneğidir.

Psoriasis

Son yıllarda psoriasisın immunopatogenezinde T lenfositlerinin rol oynadığı gösterilmiştir. Siklosporin, psoriasis tedavisinde başarı ile kullanılmakla birlikte hipertansiyon, nefrotoksisite gibi yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır. Etki mekanizmalarının benzer olması nedeniyle sistemik takrolimusun psoriasis tedavisindeki etkisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Jegasothy ve meslektaşları, yaptıkları bir çalışmada tedaviye dirençli, şiddetli psoriasis olan 7 hastada, oral takrolimusun 0.15 mg/kg dozda günde iki kez kullanılması ile 4 haftada iyileşme olduğunu ve 5.5-14 ay süre ile izlenen hastalarda tedavinin iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir¹³. Tedaviye dirençli psoriasis vulgarisi olan 50 hastada yapılan bir çalışmada da 0.05 mg/kg/gün başlangıç dozunun uygun olarak artırılarak 0.15 mg/kg/güne çıkarılmasının güvenli ve etkili (PASI skorunda % 83 azalma) olduğu bildirilmiştir. İlacın kullanımına bağlı olarak diare (% 18.5), parestezi (% 14.8), insomnia (% 11), farenjit (% 11), baş ağrısı (% 7.4), kan glukoz seviyesinde yükselme ve renal fonksiyon bozukluğu (% 4) gibi yan etkiler bildirilmiştir¹⁴. Takrolimusun, 0.3 mg/kg/gün dozunda metabolik etkileri, yaşları 30-49 arasında değişen 7 psoriasis hastası üzerinde incelenmiş ve hastalar 6 ay süreyle takip edilmiştir. Bir ay so-

nunda psoriasis lezyonları iyileşmiş ve bütün hastalarda kan üre nitrojeni ve kreatinin değişik derecelerde yükseldiği ve bu yükselmenin 8. haftada en fazla olduğu, glukoz seviyesinin tedavinin 4. haftasından sonra hafifçe yükseldiği, karaciğer enzimleri ve lipid seviyelerinde değişiklik olmadığı ve 1 hastanın kan basıncında hafif yükselme olduğu bildirilmiştir. Araştırmalar, az görülen metabolik yan etkileri nedeniyle sistemik takrolimusun psoriasis remisyonunda başarı ile kullanıldığını göstermiştir¹⁵.

Topikal takrolimusun psoriasisde kullanımı ile ilgili çalışmalar düşük kırıklığı ile sonuçlanmıştır. Kepeklerin soyulmasından sonra oklüzyon altında takrolimus uygulaması ile etki elde edilebileceği bildirilmiştir¹⁶.

Alopesi Areata

Alopesi areata otoimmün bir hastalıktır. Histopatolojik olarak, anagen saç foliküllerinin etrafında mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Topikal takrolimusun kemiricilerin derisine uygulanması ile saç foliküllerini stimüle edebildiği ve immünohistokimyasal analizlerde inflamatuvar hücre infiltratını azalttığı gösterilmiştir. Saç folikülleri üzerinde direk stimülasyon yapıcı etkisi nedeniyle insanda alopesi areatanın topikal tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmektedir¹⁷.

Pyoderma Gangrenozum

Sistemik kortikosteroid ve dapsona yanıt vermeyen piyoderma gangrenozumun ağır klinik formlarında, siklosporin, azotipurin, siklofosamid, klofazimin, oral takrolimus gibi ilaçlar hastalığı bir miktar kontrol altına alabilir¹⁸. Tedaviye dirençli piyoderma gangrenozumlu 9 hastaya 0.15 mg/kg dozunda oral takrolimus verilmesiyle 8 hastada tam klinik iyileşme görülmüş, bu hastaların steroid dozu azaltılmış veya kesilmiştir¹⁹⁻²¹. Topikal takrolimus % 0.1 merhemini tek başına veya sistemik siklosporin ile birlikte kullanımı (birlikte kullanımında siklosporin dozu düşer ve tedavi süresi kısalmır) iyileşmeyi hızlandırmaktadır²². Topikal % 0.5 takrolimus solüsyonu ile sistemik prednizolonun birlikte kullanımının faydalı olduğu bildirilmiştir²³.

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığının pulmoner, oftalmik, mukokutanöz komplikasyonlarında, 0.1-0.15 mg/kg dozunda oral takrolimus kullanılmasıyla, akciğer biopsilerinde vaskülite ait bulguların kaybolduğu üveit ve mukokutanöz lezyonların iyileştiği bildirilmiştir^{24,25}.

Greft Versus Host Hastalığı

Sistemik takrolimusun, siklosporin, sistemik steroid ve antitimosit globüne dirençli greft versus host hastalığında faydalı olduğu görülmüştür. Tedaviye dirençli akut greft versus host hastalığı olan bir hastaya PUVA ve sistemik takrolimusun birlikte uygulanması ile tam iyileşme olduğu bildirilmiştir²⁶.

Hayvan çalışmalarında, topikal takrolimusun primer greftlenen deride, deri greft ömrünü uzattığı ve insan el allogreft reddini önlemek için sistemik ve topikal olarak başarı ile kullanıldığı bildirilmiştir²⁷.

Liken Planus

Topikal ve sistemik tedavilere dirençli eroziv liken planusu olan 6 hastaya, % 0.1 topikal takrolimusun günde iki kez uygulanması ile 3 hastada 4 hafta sonra tamamen iyileşme, 2 hastada iyileşme ve 1 hastada hafif değişiklik gözlemlendiği bildirilmiştir. Tüm hastalarda lezyonlardaki yanma ve ağrı azalmış, uygulama sonrasında görülen yanma dışında yan etki bildirilmemiştir. Sadece bir hastada takrolimusun kan seviyesi 9-15 mikrogram/L tespit edilmiş, ancak sistemik yan etki bildirilmemiştir. Beş hastada tedaviyi kestikten 3-8 hafta sonra relaps oluşmuş ve bir hastada remisyon 6 aydan uzun sürmüştür²⁸. Lener ve meslektaşları, alt dudak ve sert damakta eroziv liken planus lezyonları olan 69 yaşındaki kadın hastaya, topikal takrolimus % 0.1 merhemini dudaktaki lezyonuna 1 ay, oral mukozadaki lezyonuna 3 ay uygulanması ile lezyonlarda 1 yıl süreyle remisyon sağladığını bildirmişlerdir²⁹.

Steroidin İndüklediği Rozase

Steroidin indüklediği rozasesi olan 3 hastaya % 0.075 takrolimus merhemini 1 hafta-10 gün süreyle uygulanması, beraberinde rozaseyi aktive eden faktörlerin ve steroid kullanımının önlenmesi ile yanma, eritem, ve kaşıntı şikayetlerinde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Te-

davinin kesilmesinden sonra görülen alevlenmenin tedavi gerektirmeyecek şiddette olduğu belirtilmiştir³⁰.

Yan Etkiler

Takrolimusa bağlı yan etkilerin görülmesi doz ve tam kan konsantrasyonu ile ilgilidir³¹. Sistemik takrolimus ile ilgili yan etkiler tablo II' de belirtilmiştir. Siklosporin ile karşılaştırıldığında, hiperglisemi, diabetes mellitus, nörolojik semptomlar (tremor, parestezi, insomnia) takrolimus tedavisi alan hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Hirsütizm, jinjival hiperplazi ve kardiyovasküler yan etkiler ise siklosporin ile daha sık oluşmaktadır³².

Topikal takrolimusun glukoz intoleransı, nefrotoksisite, hipertansiyon veya nörotoksisite ile ilgisi bulunmamıştır⁹. Sağlam deriye uygulanan topikal takrolimusun irritasyon, sensitizasyon, fototoksik veya fotoallerjik etkilerine rastlanmamıştır⁶.

Uyarı ve Önlemler

Takrolimus, siklosporin gibi gebelikte C kategorisinde yer alır. Erkek ve dişi sıçanlarda fertilitiyi bozucu etkisi yoktur. Gebe kadınlarda takrolimusun kullanımı ile ilgili klinik çalışma bulunmamaktadır. Takrolimus kullanan organ alıcısı kadın hastalarda gebelik normal gelişmiş ve majör yan etkiler görülmemiştir. Takrolimus kullanan organ alıcısı babalar da sağlıklı çocuklara sahip olmuştur. Siklosporine benzer şekilde takrolimus da anne sütüne geçmektedir⁴.

İzlem

Takrolimusun tam kan konsantrasyonunun, plazma konsantrasyonundan 10-30 kez daha yüksek olması nedeni ile tedavi süresince ilaç seviyesinin tam kanda bakılması önerilmektedir. Takrolimusun dermatolojik hastalıklarda kullanımında kan glukozu, hepatik fonksiyonlar ve kan basıncı ölçümlerinin düzenli olarak yapılması önerilmektedir³¹.

Tablo II: Takrolimusun yan etkileri.

Metabolik	Hiperkalemi, hipokalemi, hiperglisemi, hipomagnezemi, hiperlipidemi, hipofosfatem, diabetes mellitus
Nörolojik	Başağrısı, tremor, insomnia, parestezi
Gastrointestinal	Diare, bulantı, konstipasyon, anoreksi, kusma, abdominal ağrı, asit, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme
Kardiyovasküler	Hipertansiyon, göğüs ağrısı
Hematolojik	Anemi, lökositoz, trombositopeni
Ürogenital	Kreatinin ve kan üre nitrojeninde artış, oligüri, üriner sistem enfeksiyonu
Kutanöz	Kaşıntı, döküntü
Pulmoner	Plevral efüzyon, ateletazi, dispne
Konstitüsyonel	Ateş, asteni, artralji
Diğerleri	Periferik ödem

Kaynaklar

1. Francisco F, Francisco AK: Other novel immunosuppressants. *Dermatol Clin* 2000;18(3):475-483.
2. Bieber T: Topical tacrolimus (FK 506): a new milestone in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:555-557.
3. Ruzicka T, Assmann T, Homey B: Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium. *Arch Dermatol* 1999;135(5):574-580.
4. Cather JC, Abramovits W, Menter A: Cyclosporine and tacrolimus in dermatology. *Dermatol Clin* 2001;19(1):119-137.
5. Nghiem P: Topical immunomodulators: introducing old friends and a new ally, tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:111-113.
6. Bekersky I, Fitzsimmons SW, Tanase A, et al: Nonclinical and early clinical development of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(1 suppl):17-27.
7. Kawashima M, Nakagawa H, Ohtsuki M, et al: Tacrolimus concentrations in blood during topical treatment of atopic dermatitis. *Lancet* 1996;348:1240-1241.
8. Alaiti S, Kang S, Fielder VC, et al: Tacrolimus(FK 506) ointment for atopic dermatitis. a phase 1 study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(1):69-76.
9. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, et al: A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Eng J Med* 1997;337(12):816-821.
10. Nakagawa H, Etoh T, Ishibashi Y, et al: Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994; 344:883.
11. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, et al: A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:637-644.
12. 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(1 suppl):58-64.
13. Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S, et al: Tacrolimus (FK506)- a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128:781-785.
14. The European FK 506 Multicentre Psoriasis Study Group: Systemic tacrolimus(FK506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Dermatol* 1996;132:419-423.
15. Nikolaidis N, Abu-Elmagd K, Thomson AW, et al: Metabolic effects of FK 506 in patients with severe psoriasis: short-term follow-up of seven cases. *Transplant Proc* 1991;23:3325-3327.
16. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, et al: Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol* 1999;141:103-107.
17. Sainsbury TSL, Duncan JI, Whiting PH, et al: Differential effects of FK 506 and cyclosporine on hair regrowth in the DEBR model of alopecia areata. *Transplant Proc* 1991;23:3332-3334.
18. Chow RKP, Ho VC: Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1047-1060.
19. Abu-Elmagd K, Jegasothy BV, Ackerman CD, et al: Efficacy of FK 506 in the treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Transplant Proc* 1991;23:3328-3329.
20. Ackerman c, Abu-Elmagd K, Venkataramanan K, et al: Recalcitrant psoriasis and pyoderma gangrenosum treated with FK 506. *J Invest Dermatol* 1991;96:536.
21. Abu-Elmagd K, Van Thiel DH, Jegasothy BV, et al: Resolution of severe pyoderma gangrenosum in a patient with streaking leukocyte factor disease after treatment with tacrolimus (FK 506). *Ann Intern Med* 1993;119:595-598.
22. Reich K, Vente C, Neumann C: Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 1998;139:755-757.
23. Schuppe HC, Homey B, Assmann T, et al: Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *The Lancet* 1998;351(14):832.
24. Koga T, Yano T, Ichikawa Y, et al: Pulmonary infiltrates recovered by FK506 in a patient with Behçet's disease. *Chest* 1993;104:309-311.
25. Sakane T, Mochizuki M, Inaba G, et al: A phase II trial of FK 506 (tacrolimus) on refractory uveitis associated with Behçet's disease and allied conditions. *Ryumachi* 1995;35:802-813.
26. Jubran RF, Dinndorf PA: Successful therapy of refractory graft versus host disease with tacrolimus and psoralen plus ultraviolet light. *Ther Drug Monit* 1998;20:236-239.
27. Dubernard JM, Owen E, Herzberg G, et al: Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* 1999;353:1315-1320
28. Vente C, Reich K, Rupprecht R, et al: Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *Br J Dermatol* 1999;140:338-342.
29. Lener EV, Brieva J, Schachter M, et al: Successful treatment of erosive lichen planus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol* 2001;137:419-422.
30. Goldman D: Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced rosacea: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:995-998.
31. Lawrence ID: Tacrolimus (FK 506): experience in dermatology. *Dermatol Ther* 1998;5:74-84.
32. Fung JJ, Alessiani M, Abu-Elmagd K, et al: Adverse effects associated with use of FK 506. *Transplant Proc* 1991;23:3105.