

Comparación de calcitriol más PUVA con respecto a la monoterapia con PUVA en pacientes con psoriasis

Comparison of combined calcitriol and PUVA therapy with PUVA monotherapy in the treatment of psoriasis

ANA MARÍA ARISTIZÁBAL-DÁVILA¹, MARÍA ADELAIDA ECHEVERRI-MONTAÑO¹, ÁNGELA ZULUAGA DE CADENA¹, SOL BEATRIZ JIMÉNEZ¹, RUBÉN DARÍO MANRIQUE-HERNÁNDEZ²

Forma de citar: Aristizábal-Dávila AM, Echeverri-Montaña MA, Zuluaga De Cadena Á, Jiménez SB, Manrique-Hernández RD.

Comparación de calcitriol más PUVA con respecto a la monoterapia con PUVA en pacientes con psoriasis.

Rev CES Med 2009;23(1) Supl. Dermatología: s87-s96

RESUMEN

Se estudiaron 32 pacientes con psoriasis en placas que asistieron a la consulta de dermatología del CES en Medellín, Colombia, en el 2003, remitidos para tratamiento con psoralenos – UVA (PUVA). Se les administró PUVA más calcitriol tópico en el lado izquierdo del cuerpo y al lado derecho solo PUVA, durante 8 semanas. El objetivo principal del estudio fue determinar la eficacia del tratamiento de la combinación de PUVA más calcitriol con respecto a la monoterapia con PUVA, mediante la comparación de los tiempos promedio de aclaramiento de las dos intervenciones, así como la diferencia en las proporciones de recuperación en cada grupo y la valoración de los efectos secundarios desencadenados por cada uno de los tratamientos. Se observó un aclaramiento más rápido en la segunda y cuarta semana del lado que recibió tratamiento con calcitriol más PUVA, lo que llevaría a una menor exposición a la luz UVA. La diferencia en la disminución del Índice por área y severidad de la psoriasis (PASI) fue estadísticamente significativa. La terapia de combinación con los análogos de la vitamina D y la sustancia activa como tal, el calcitriol más PUVA, producen una respuesta clínica más rápida y efectiva que el PUVA solo.

¹ Dermatóloga CES. Grupo de Dermatología Universidad CES. Correo a: maryecheverri@une.net.co

² Magíster en Epidemiología. Grupo de Investigación en Epidemiología y Bioestadística. Universidad CES

Recibido en agosto de 2009. Revisado en septiembre de 2009. Aceptado en octubre 20 de 2009

PALABRAS CLAVE

Psoriasis

PUVA

Calcitriol

Ensayo clínico

Colombia

ABSTRACT

Psoriasis is a frequent dermatologic disease and there are many different therapeutic approaches for its management. The goal of this trial was to compare the efficacy of combined psoralen and ultraviolet A light (PUVA) plus topical calcitriol, to PUVA monotherapy, and to study the average time for clearing of the lesions in both groups. Patients and methods: Thirty two consecutive patients with plaque psoriasis, referred for PUVA therapy, to a dermatology reference center (CES University department of Dermatology) were studied in 2003. They received the combination of PUVA plus topical calcitriol on the left side of the body, and PUVA on the right side only, for eight weeks. Medical evaluation was performed every 15 days with measurement of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI), and photographic follow up. Results: Improvement was faster on the side treated with calcitriol and PUVA, than on the side treated only with PUVA alone; and PASI diminished significantly on the side treated with combination therapy ($p < 0.05$). Conclusion: Calcitriol combined with PUVA lead to an earlier and faster clearance of psoriatic lesions, than PUVA monotherapy.

KEY WORDS

Psoriasis

Calcitriol

PUVA

Clinical trial

Colombia

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad común que afecta el 1-3 % de la población. La presentación en placas es la forma clínica más frecuente (1). Una de las múltiples alternativas terapéuticas de esta enfermedad, además de los tratamientos tópicos, es la terapia PUVA, que combina la radiación ultravioleta A (UVA) con el uso de psoralenos por vía oral. Esta causa una supresión de la mitosis, la síntesis de DNA y la proliferación anormal de los queratinocitos en los pacientes con psoriasis (2,3). Con el fin de aumentar la efectividad y disminuir los efectos secundarios, se ha empleado la combinación de sustancias como los retinoides sistémicos y el PUVA (rePUVA). La aparición de nuevos productos como los análogos de la vitamina D y la sustancia activa como el calcitriol en forma tópica, han permitido avanzar en el manejo de la psoriasis (4,5). Su efectividad ya ha sido demostrada por su acción de bloquear la proliferación de los queratinocitos epidérmicos. En cuanto al uso de calcitriol como monoterapia en la psoriasis se ha encontrado que hay mejoría clínicamente significativa del 48 % de las lesiones luego de usarlo por seis semanas a dosis de 3 ug/grm. comparado con el uso de vehículo (6,7).

La combinación de la vitamina D tópica con luz ultravioleta B (UVB) ha arrojado buenos resultados en los estudios realizados; sin embargo, su combinación con UVA para la fecha del estudio no había sido probada (8). En estudios realizados con terapia de combinación con calcitriol y UVB los pacientes recibieron un 34 % menos de radiación cuando se usan ambas terapias siendo esta más efectiva en los tratamientos de la psoriasis en placas que el UVB solo. Se observó además una buena tolerancia del tratamiento combinado sin aumentar los efectos secunda-

rios (9,10). Debido a esta tendencia se ha sugerido administrar PUVA en combinación con otras terapias con el objetivo de disminuir los requerimientos de la fototerapia y por lo tanto el efecto acumulativo de la misma (1,5,11).

Este estudio pretendió determinar la efectividad de la combinación de PUVA más calcitriol en pacientes con psoriasis en placas, con respecto a la monoterapia con PUVA durante un periodo de ocho semanas.

METODOLOGÍA

El estudio es un ensayo clínico prospectivo abierto, al cual ingresaron 32 pacientes mayores de 18 años con psoriasis en placas, moderada a severa según la escala de PASI, quienes fueron remitidos para PUVA, al servicio de dermatología del CES en Medellín, Colombia en el año 2003, que aceptaron voluntariamente participar en el estudio. Los pacientes no recibieron tratamiento tópico ni sistémico para la psoriasis un mes antes del estudio. Se excluyeron del estudio pacientes con otras formas de psoriasis (pustulosa, eritrodermica); personas que estuvieran en tratamiento con medicamentos fotosensibilizantes, que presentaran enfermedades sistémicas de base, cataratas, antecedentes de cáncer de piel, hipercalcemia y mujeres en embarazo.

Ambos tratamientos están autorizados en Colombia por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. El proyecto fue sometido a consideración del Comité Operativo de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad CES, el cual no encontró objeciones para su realización. Además, el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad CES, de acuerdo a los criterios internacionales que rigen para este tipo de estudio. Todos los pacientes firmaron un documento de consentimiento informado, autorizando el tratamiento.

Una vez ingresado los pacientes y luego de firmar consentimiento informado se les realizó

medición de calcio sérico, pruebas hepáticas y hemoleucograma, posteriormente se les indicó aplicar el calcitriol en la mitad izquierda del cuerpo, dos veces al día (no se usó mas de 30gm/día) diariamente por ocho semanas. El PUVA se realizó interdiario, tres veces por semana. Dos horas antes de las sesiones, el paciente ingería 0,6mg/kg de metoxalen (cápsulas de 10 mg). La dosis inicial de UVA y el aumento de joules por sesión se basó según el fototipo de piel (1). El paciente no se aplicó el calcitriol seis horas antes de la sesión de PUVA ya que éste se inactiva con la luz UVA (12,13). Se tuvieron en cuenta las medidas de protección de ojos y genitales. La mitad derecha de cuerpo de cada paciente recibió solo PUVA (control) y a la mitad izquierda se le aplicó calcitriol mas PUVA (tratamiento). La evaluación médica se realizó cada quince días, registrándose el índice de PASI en cada mitad del cuerpo por separado, y control fotográfico. Al terminar las ocho semanas se solicitaba un nuevo calcio sérico.

Los datos fueron tabulados y analizados con el paquete estadístico SPSS versión 11.5

Para las pruebas de significancia estadística se empleó la prueba no paramétrica signada de Wilcoxon con un índice de confianza del 95% y el aclaramiento de las lesiones se determinó por la prueba del χ^2 . Todos los análisis se hicieron considerando como significativas aquellas diferencias que tuvieran valores de p menores de 0,05. Los investigadores declaran que no tuvieron conflicto de interés alguno.

RESULTADOS

Se estudiaron 32 pacientes, 8 mujeres (25 %) y 24 hombres (75 %), con una edad promedio de 43,6 años. El porcentaje de superficie corporal comprometida al inicio del estudio fue de 23,1 % en promedio, con una mínima de 6 % y una máxima de 90 %.

La media del PASI inicial al lado izquierdo tenía una media de 12,73 y al lado derecho de 12,52, con una $p=0,302$. A la segunda semana la media del PASI al lado izquierdo era de 7,35 y al lado derecho de 9,31 ($p=0,000$). A la cuarta semana la media del PASI al lado izquierdo era 3,79 y al lado derecho de 5,28 con una $p=0,000$. A la sexta semana la media

del PASI al lado izquierdo seguía disminuyendo a 2,45 y en el derecho de 3,30, con una $p=0,000$.

En la última evaluación realizada en la octava semana el PASI izquierdo tenía una media de 1,24 y el derecho de 2,07, ($p=0,000$) por la prueba de rangos signados de Wilcoxon (Ver cuadro 1).

Cuadro 1. COMPARACIÓN DE LA MEDIA DEL PASI A LOS DOS LADOS DEL CUERPO EN LAS EVALUACIONES QUINCENALES

Semana (n)	Lado	Media	Desv. Std	Mínimo	Máximo	Valor p
0 (32)	Izquierdo	12,73	8,81	2,70	38,40	0,304
	Derecho	12,52	8,94	2,70	38,40	
2 (32)	Izquierdo	7,35	7,58	0,60	35,40	0,000
	Derecho	9,31	7,68	1,30	35,40	
4 (31)	Izquierdo	3,79	4,64	0,30	20	0,000
	Derecho	5,28	5,27	0,20	23	
6 (31)	Izquierdo	2,45	4,08	0	16,70	0,000
	Derecho	3,3	3,74	0	16,70	
8 (29)	Izquierdo	1,24	2,84	0	15,50	0,001
	Derecho	2,07	3,07	0	15,50	

Prueba de Rangos signados de Wilcoxon

Cuando se comparó el porcentaje de mejoría, medido por la media del PASI a cada lado del cuerpo en cada evaluación, con respecto al valor inicial, se observó una respuesta progresiva con ambos tratamientos, sin diferencias significativas por la prueba del Chi cuadrado. Sin embargo, al mirar el promedio de joules/cm² recibidos en el lado izquierdo, donde se combinó PUVA con calcitriol, se observó que para obtener una repuesta semejante, se requirieron menos joules. Por ejemplo, para obtener una respuesta del 70,2 % se requirieron 44 joules/cm² en el lado izquierdo, mientras que en el lado derecho, que recibió solo PUVA se necesitaron 88,8 Joules/cm² para una mejoría del 73,6 %; para lograr

el 80,8 % en el izquierdo se necesitaron 103 J/cm² y para mejorar 83,5 % en el derecho 122 J/cm² (ver cuadro 2 y gráfico No 1)

De los 32 pacientes que ingresaron al estudio, sólo a 29 se les pudo realizar la medición final de los niveles de calcio sérico. Entre estos 29 pacientes la concentración del calcio sérico al inicio y al final del estudio no presentó diferencias significativas. En 15 pacientes el calcio inicial fue mayor que el final (un rango medio de 11,73), mientras que en los otros 14 paciente el calcio final fue mayor que el inicial, (rango promedio de 18,50), con $p=0,369$. Solo uno de los pacientes del estudio presentó un efecto secundario consistente en una dermatitis de contac-

to moderada al calcitriol, la cual se resolvió con la aplicación de esteroides tópicos, pero el paciente fue retirado del estudio por la dificultad para la aplicación de calcitriol.

Se presentan tres casos que muestran una mejor respuesta a las semana 4 en el lado izquierdo tratado con la combinación de calcitriol y PUVA. (Ver fotos 1-3)

Cuadro 2. COMPARACIÓN DEL PORCENTAJE DE MEJORÍA DEL PASI A LOS DOS LADOS DEL CUERPO Y EL PROMEDIO DE JOULES DE UVA ACUMULADOS EN CADA EVALUACIÓN

Semana	n	Promedio acumulado Joules	Lado izquierdo		Lado derecho		Valor p
			PASI	% Mejoría respecto al inicio	PASI	% Mejoría respecto al inicio	
Inicio	32	---	12,73	---	12,52	---	
2	32	13	7,35	42,3	9,31	25,6	0,158
4	31	44	3,79	70,2	5,28	57,8	0,309
6	31	103	2,45	80,8	3,3	73,6	0,499
8	29	122	1,24	90,3	2,07	83,5	0,443

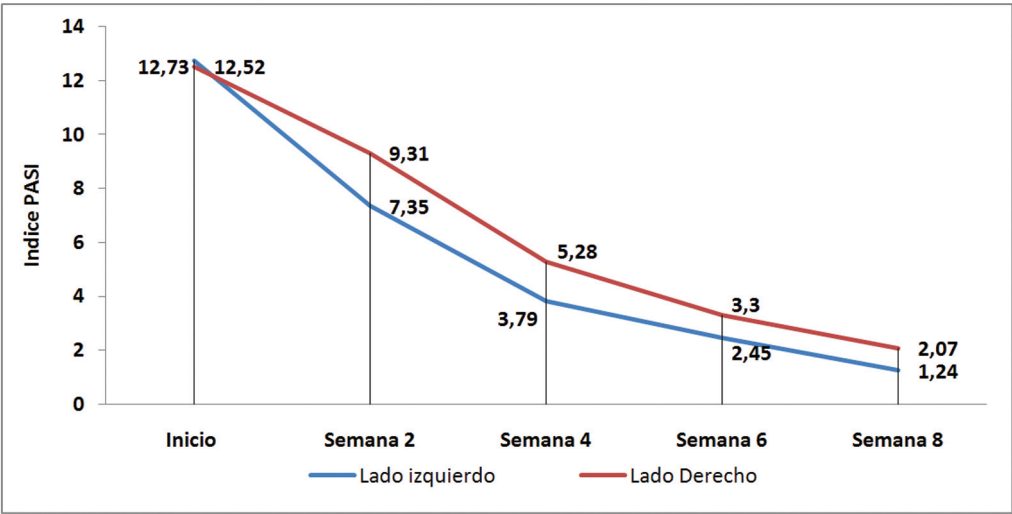


Grafico 1. COMPORTAMIENTO DE LA MEDIA DEL PASI EN LOS GRUPOS DE TRABAJO CON CALCITRIOL Y PUVA VERSUS SOLO PUVA, EN LAS DIFERENTES SEMANAS DE TRATAMIENTO



Semana 4



Semana 8

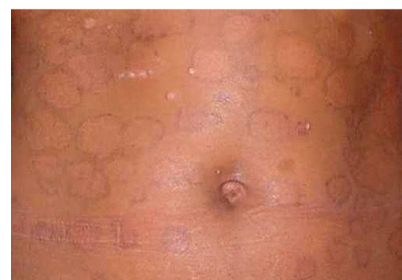


Foto1. Paciente femenina con psoriasis en placas, a la semana cuatro del tratamiento se observa una mejoría más rápida del lado en que se aplicó el calcitriol, pero a la semana ocho del tratamiento la mejoría es igual en los dos lados

Paciente # 2

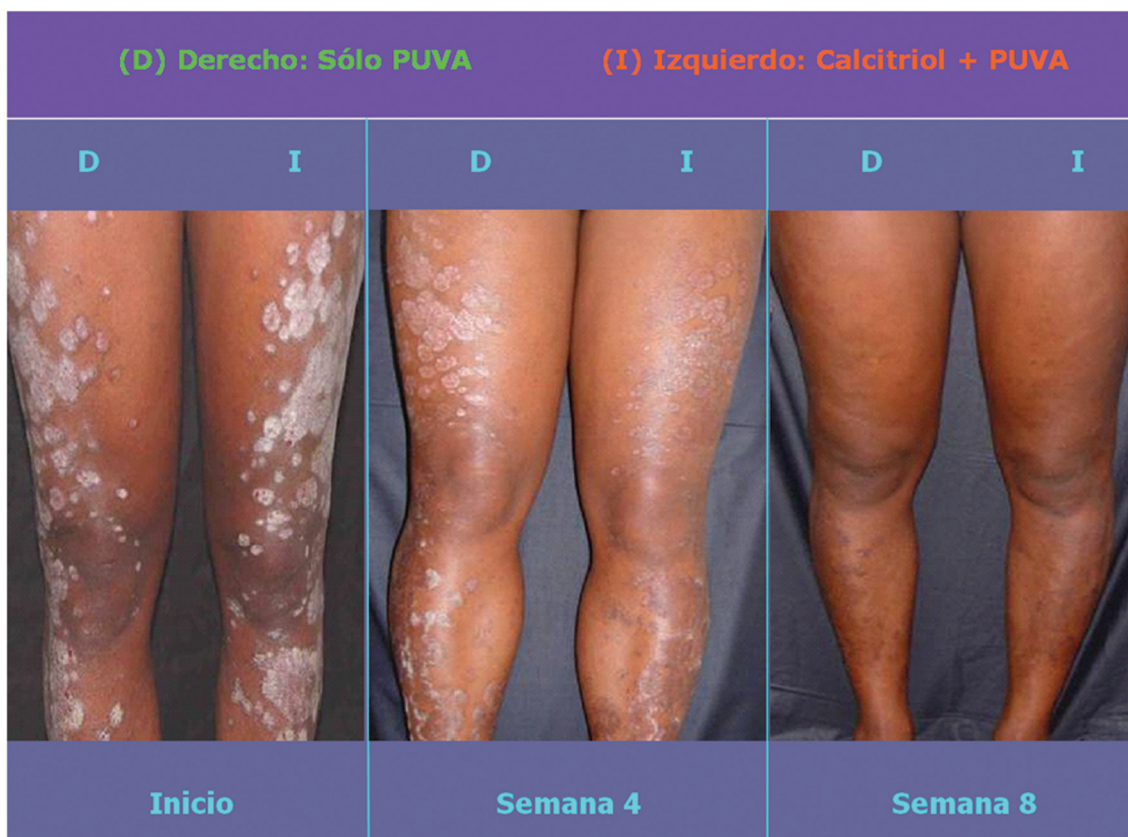


Foto 2. Paciente de sexo femenino en la que también se observa una mejoría en la extremidad inferior izquierda, donde se aplicó el calcitriol, a la semana cuatro del tratamiento con PUVA y en la semana ocho del tratamiento hay una similitud en la mejoría clínica de ambas extremidades

Paciente # 3

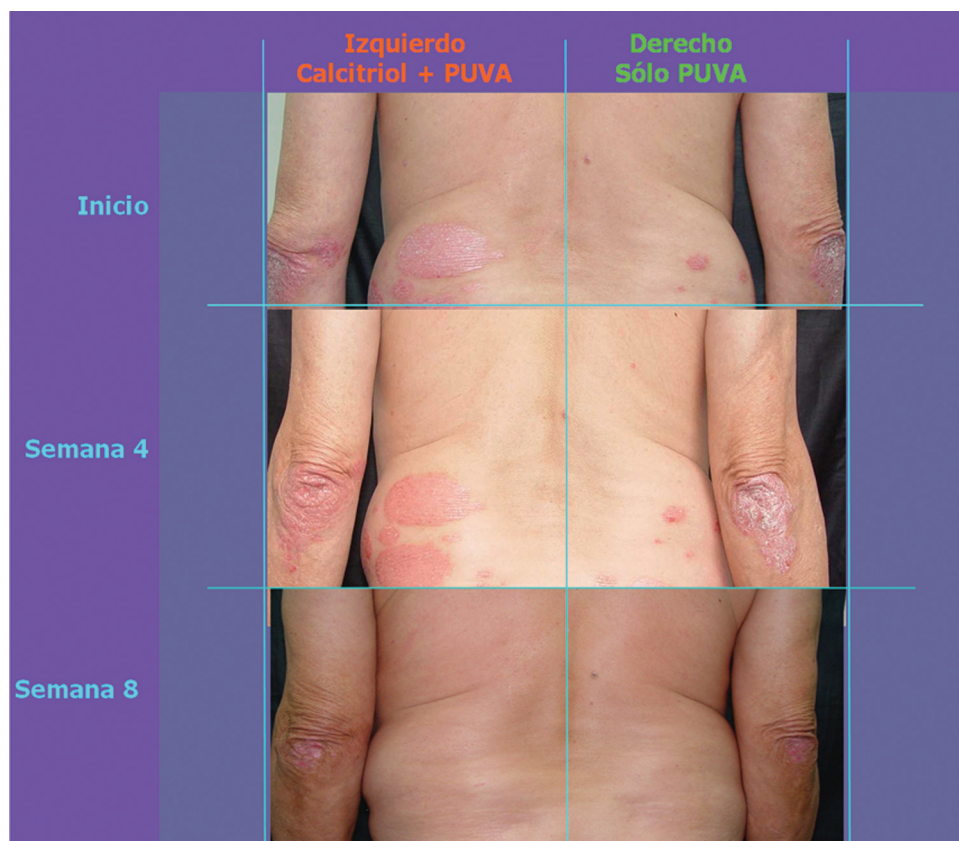


Foto 3. Paciente de sexo masculino con una disminución de la descamación en la placa del codo izquierdo donde se aplicó el calcitriol comparativamente con la lesión del codo derecho a la semana cuatro del tratamiento con PUVA y en la semana ocho las lesiones vuelven a estar similares

DISCUSIÓN

La psoriasis tiende a ser muy simétrica en su distribución, por lo cual frecuentemente se hacen estudios que comparan lado derecho-izquierdo, utilizando el mismo sujeto como control del tratamiento. En este estudio, el porcentaje de área corporal comprometida en los enfermos al inicio era casi igual, en ambos lados. La mayoría de ellos tenían un compromiso menor del 20 %, siguiendo en frecuencia por los del 20-40 % y en menor proporción los pacientes con compromiso mayor al 80 % de superficie corporal. Igualmente el PASI al inicio era muy semejante a ambos la-

dos (la media en el lado izquierdo fue de 12,73 y en el derecho 12,52). Sin embargo, desde el comienzo de la terapia a la semana dos y en todas las siguientes evaluaciones hubo una mejoría significativamente mayor en la media del PASI en el lado izquierdo, al cual se adicionó calcitriol a la terapia PUVA. Cuando se evaluó el promedio de la mejoría en el PASI en cada visita comparada con el inicial, se encontró que ambos tratamientos eran útiles, sin diferencias significativas entre los dos. Sin embargo, se requerían dosis mayores en joules para lograr porcentajes de mejoría semejantes. Lo que indica que el hecho de adicionar calcitriol al PUVA disminuye la ex-

posición a radiación UV necesaria para lograr la mejoría.

No encontramos estudios que compararan la combinación de calcitriol y PUVA con la monoterapia de PUVA, en la literatura revisada. Sin embargo, en otros estudios de terapia combinada, de UVB de banda estrecha sola vs UVB de banda estrecha con tazaroteno gel al 0,05 % durante 4 semanas, se observó una disminución del PASI en un 64 % en la terapia combinada vs 48 % en la UVB de banda estrecha, lo que nos lleva a pensar que las terapias combinadas suelen ser más efectivas (14). En un estudio doble ciego –randomizado donde comparan calcitriol con dipropionato de betametasona, se observó que 48 % de los pacientes con calcitriol permanecieron en remisión prolongada comparados con 25 % de los pacientes que recibieron dipropionato de betametasona. (15,16)

Las investigaciones realizadas en animales han demostrado la excelente tolerancia local del calcitriol, calcipotriol y tacalcitol cuando se aplicaron en cobayos y sus efectos irritantes solo dependen de la dosis aplicada (15,17,18). Se recomienda no aplicarlo en la cara, ni emplearse en niños, no ocluirse, ni combinarlo con medicamentos que aumenten la absorción del calcio. Tampoco debe usarse durante el embarazo ni la lactancia. Los síntomas relacionados con sobredosis accidental son: anorexia, náuseas, constipación, hipotonía y depresión y en ocasiones se observa letargo y coma. Si se presenta hipercalcemia (19,20) o hipercalciuria se debe discontinuar el uso del medicamento hasta que se normalicen los niveles.

En este estudio, el calcio sérico no mostró cambios significativos en los pacientes al observarse que los niveles iniciales son casi iguales a las mediciones finales. Solo uno de los pacientes del estudio presentó un efecto secundario consistente en una dermatitis de contacto a la sustancia. En otras publicaciones se ha demostrado seguridad y efectividad a largo plazo del calcitriol (21-25).

CONCLUSIONES

La psoriasis es una enfermedad eritemato-desquamativa crónica, bastante frecuente en la población mundial. Existen múltiples alternativas terapéuticas disponibles para los pacientes, algunas con efectos secundarios indeseables y otras con poca efectividad. La terapia de combinación ofrece una buena alternativa para su tratamiento. El PUVA posee buenos resultados terapéuticos, pero su gran riesgo son los efectos de la luz UVA como el fotoenvejecimiento y la carcinogénesis en relación con la dosis de joules acumulada. Los análogos de la vitamina D tópica (calcipotriol y tacalcitol), así como la vitamina D y el calcitriol, han ofrecido nuevas perspectivas de tratamiento para la enfermedad; sin embargo, aunque su efectividad como monoterapia es buena, la combinación con esteroides tópicos y UVB ha demostrado ser más efectiva.

En este estudio se les administró a los pacientes el calcitriol tópico más UVA y se observó la respuesta. De los resultados obtenidos se pudo concluir que la vitamina D tópica más PUVA permite un aclaramiento más rápido y temprano de las lesiones psoríasicas, ayuda a disminuir las dosis de joules acumulados, haciendo que el paciente pueda ser retirado de la lámpara más tempranamente y por lo tanto disminuyendo sustancialmente los efectos secundarios del PUVA. Los niveles de calcio sérico no mostraron fluctuaciones importantes en las mediciones si se comparan al inicio y al final, estableciendo que la absorción de la sustancia es prácticamente nula. La crema es cosmética, de fácil aplicación, no causa sensación desagradable al paciente y los efectos secundarios observados por la sustancia fueron mínimos, concluyendo que es un medicamento seguro, a pesar de ser una sustancia inestable a la luz, no pierde su efectividad si se tiene la precaución de no aplicarla antes del PUVA.

En conclusión es un medicamento seguro, efectivo y de respuesta rápida cuando se usa combinado con PUVA.

AGRADECIMIENTOS

A Laboratorios Galderma en Colombia por el suministro del calcitriol (Silcor®)

REFERENCIAS

1. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. En Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 6th ed. Estados Unidos de America: Mc Graw Hill .Volumen I. 2003. Pp. 407-425.
2. Krueger J. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002; 46:1-23.
3. Mark Lebwohl, Suad Ali. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemics therapies. J Am Acad Dermatol 2001; 45(5):649-661.
4. Rizova E., Corroler M. Topical calcitriol – studies on local tolerance and systemic safety Br J Dermatol. 2001 Apr; 144 Suppl 58:3-10.
5. Barker J., Gollnick H., Berth J. Treatment of psoriasis with vitamina D3 derivates and 311nm UVB. J Dermatolog Treat. 1998; 9 (4): 1 – 7.
6. Benassi L., Otan D, Fantini F, Marconi A, Chiodino C, Giannetti A, et al. 1,25 dihidroxyvitamina D3, transforming growth factor beta 1, calcium, and ultraviolet B radiation induce apoptosis in cultured human keratinocytes. J Invest Dermatol 1997; 103(3): 276 – 282.
7. Gerritsen MJ, Crulo H, Vlijmen-Willems I, Vanerp P, Van de Kerkhof PCM. Topical treatment of psoriatic plaques with 1, 25 dihydroxyvitamin D3 a cell biological study. Br J Dermatol 1993; 128: 666 – 673.
8. Ring J, Kowalzik L, Christophers E, Schill W, Schöpf E, Ständer M, Wolff H, Altmeyer P. Calcitriol 3 mcgr/gr 1 ointment in combination with ultraviolet B. Phototherapy for the treatment of plaques psoriasis result of a comparative study. Br J Dermatol 2001; 144 (3): 495-9
9. Van De Kerkhof P, Mascaro J. Rol de los derivados y análogos de la vitamina D en el tratamiento de la Psoriasis. VII Reunión Internacional de Terapéutica Dermatológica, Buenos Aires, Abril 2001. Monografía de Silcor.
10. Langner A., Van de Kerkhof A, Ashton P, Verjans H. A long term multicententre assessment of safety and tolerability of calcitriol ointment in the treatment of chronics plaque psoriasis. Br J Dermatol 1996; 135(3): 385-389.
11. Langner J., Verjans A, Stapór V, Mol M, Fraczykowska M. Topical calcitriol in the treatment of chronic plaques psoriasis a doble blind study. Br J Dermatol 1993; 128: 566-571.
12. Roussel Q, Duteil. The safety of calcitriol3 ug/g ointment. Evaluation the cutaneous contact sensibilization and phototoxicity. Eur J Dermatol 2001; 11:219-24.
13. Sigmond JR, Yemtzer BA, Feldman SR. Calcitriol ointment: A review of a topical vitamin D analog for psoriasis. J. Dermatolog Treat. 2009 Jan 1:1-5.
14. Behrens S, Grundmann- Kollmann M, Schiener R, Ralf-Uve P, Kerscher M. Combination phototherapy of psoriasis with narrow – band UVB irradiation ant topical tazarotene gel. J Am Acad Dermatol 2000; 42:493-5.
15. Gerritsen M, Van Kerkhof P , Langner A. Long term safety of topical calcitriol e ug/g ointment. Br J Dermatol 2001; 144 (58): 17 – 19.
16. Lebwohl M, Ortonne JP , P Andres, Briantais P. Calcitriol ointment 3 microg/g is safe and

- effective over 52 weeks for the treatment of mild to moderate plaque psoriasis. *Cutis* 2009 Apr;83(4):205-12
17. Roussel Q, Squire A, et al. Calcitriol ug/ g ointment an investigation into potential photoallergic contact sensitization and phototoxicity. Silcor ointment, Galderma laboratories. Poster 2, Mar 7, Draft 4.
 18. Parneix A, Squire A. Evaluation of the safety profile of calcitriol ointment in terms of cutaneous contact sensibilization irritancy. Galderma laboratories. Poster, Route des Lucioles 06902.
 19. Lebwohl P, Suad A. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-98.
 20. Langner A, Stapor M, Ambrozick M. Efficacy and tolerance of topical calcitriol 3 u/g in psoriasis treatment. A review of our experience in Poland. *Br J Dermatol* 2001; 144 (58): 11 – 16.
 21. Menter A, Korman N, Elments C, Feldman S, Gelfand J, Gordon K. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:643-9.
 22. Lebwohl M, Quijije J, Thierry J, Watts O. Topical calcitriol is degraded by ultraviolet light. *J Invest Dermatol* 2003; 121:594-595
 23. Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(-1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2007 Nov;157(5):1005-12.
 24. Zhu X, Wang B, Zhao G, Gu J, Chen Z, Brian-tais P, Andres P. An investigator-masked comparison of the efficacy and safety of twice daily applications of calcitriol 3 microg/g ointment vs. calcipotriol 50 microg/g ointment in subjects with mild to moderate chronic plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 Apr;21(4):466-72.
 25. Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF, Tsankov N, Tonev SD, Janin A, Czernielewski J, Lahfa M, Dubertret L. Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and calcipotriol 50 microg g(-1) ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. *Br J Dermatol*. 2003 Feb;148(2):326-33.

