

Skuteczny duet w terapii miejscowej łuszczycy — połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu w tradycyjnej formie maści

An effective duo in the topical therapy of psoriasis — a combination of calcipotriol with betamethasone dipropionate in a traditional ointment form

Aleksandra Lesiak^{1,2} Justyna Ceryn¹, Magdalena Ciężyńska²

¹Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Dermoklinika Centrum Medyczne, Łódź

STRESZCZENIE

Wyłączna terapia miejscowa jest wystarczającą opcją leczenia w większości łagodnych postaci łuszczycy. Szacuje się, że nawet 70–80% chorych nie wymaga leczenia ogólnoustrojowego czy terapii światłem, a preparaty miejscowe skutecznie kontrolują objawy choroby. Ponadto leki stosowane miejscowo stanowią również niezbędną metodę leczenia, która jest uzupełnieniem terapii ogólnoustrojowej łuszczycy o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Najczęstszymi preparatami stosowanymi w terapii miejscowej są glikokortykosteroidy oraz analogi witaminy D. Substancje te wykazują najwyższą skuteczność spośród wszystkich dostępnych na rynku leków, przy zachowaniu korzystnego profilu toksyczności. Znacznym atutem tych preparatów jest ponadto łatwość ich użycia, co istotnie wpływa na przestrzeganie zaleceń lekarskich i regularne stosowanie preparatu przez pacjentów. Odmienny mechanizm działania obu tych leków sprawia, że to wyjątkowe połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu jest szczególnie skuteczne na każdym etapie patogenezы łuszczycy. Silne działanie antyproliferacyjne, immunomodulujące i immunostatyczne sprawia, że duet ten jest aktualnie rekomendowany przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne jako preparat pierwszego rzutu w leczeniu miejscowym łuszczycy skóry gładkiej, dłoni i stóp. Forma preparatu w postaci maści zapewnia szybką penetrację substancji aktywnych, działając dodatkowo silnie nawilżająco, redukując atrofię skóry, co stanowi dodatkową korzyść dla pacjentów z łuszczycą. W pracy dokonano analizы skuteczności, bezpieczeństwa oraz mechanizmu działania preparatów zawierających kalcypotriol z dipropionianem betametazonu w miejscowej terapii łuszczycy w świetle aktualnych danych literaturowych ze szczególnym uwzględnieniem formy maści.

Forum Derm. 2020; 6, 4: 97–101

Słowa kluczowe: łuszczycyca, terapia miejscowa, glikokortykosteroidy, analogi witaminy D

ABSTRACT

Exclusive local therapy is a sufficient treatment option for most mild cases of psoriasis. It is estimated that even 70–80% of patients do not require systemic treatment or light therapy, and topical medications effectively control the symptoms of the disease. Moreover, topical medications are also an essential treatment option in addition to systemic therapy for moderate to severe psoriasis. The most common medications used in local therapy are glucocorticosteroids and vitamin D analogues. These substances show the highest efficiency among all drugs available on the market, while maintaining a favorable toxicity profile. A significant advantage of these medications is also the ease of use, which significantly affects the compliance with medical recommendations and regular use of the preparation by patients. The different mechanism of action of the two drugs makes this unique combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate particularly effective at any stage of the pathogenesis of psoriasis. Due to their strong antiproliferative, immunomodulating and immunostatic effects, this duo is currently recommended by the Polish Dermatological Society as a first-line preparation in the local treatment of smooth skin, hands and feet. The ointment ensures rapid penetration of active substances, strongly moisturizing, reducing skin atrophy, which is an additional benefit for patients with psoriasis. The study analyzes the effectiveness, safety and mechanism of action of medications containing calcipotriol with betamethasone dipropionate in the local therapy of psoriasis in the light of current literature data, with particular emphasis on the form of ointment.

Forum Derm. 2020; 6, 4: 97–101

Key words: psoriasis, topical therapy, glucocorticosteroids, vitamin D analogues

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak, Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź, e-mail: lesiak_ola@interia.pl

WSTĘP

Łuszczyca jest jedną z najczęściej spotykanych dermatoz o podłożu genetycznym, która występuje u około 1–3% populacji kaukaskiej. Choroba ta charakteryzuje się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem z tworzeniem charakterystycznych wykwitów o zwiększonej proliferacji naskórka, co klinicznie przejawia się tworzeniem grudek, które mają tendencję do zlewania się, tworząc często żywoczerwone blaszki łuszczykowe pokryte srebrzystą łuską. Zmiany najczęściej lokalizują się w okolicy stawów, szczególnie w obrębie ich wyprostnych powierzchni, ale również w obrębie dłoni, stóp. Łuszczyca jest chorobą całkowicie niezakaźną o złożonej, wieloczynnikowej etiologii, w której dominuje komponenta autoimmunologiczna. Choć u większości pacjentów przyjmuje postać łagodną, zajmując stosunkowo niewielkie obszary skóry, choroba ta ze względu na częstość występowania oraz znaczne upośledzenie jakości życia pacjentów stanowi istotny problem zdrowotny [1]. Chorzy często skarżą się na ograniczenie sprawności fizycznej, szczególnie w przypadkach, w których zmiany skórne współistnieją z łuszczykowym zapaleniem stawów. Choroba stawów może pojawić się zarówno u chorych ze znacznie nasilonymi wykwitami, jak i u tych chorych, u których widoczne są jedynie pojedyncze ogniska na skórze.

W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w rozwoju szczególnie ogólnoustrojowej terapii stosowanej w leczeniu łuszczy, zwłaszcza u pacjentów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu tej choroby. Jednak szacuje się, że u nawet 70–80% pacjentów wykwity mają niewielkie nasilenie, które zajmując niewielki obszar skóry, wymagają jedynie stosowania leków miejscowych.

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, do najczęściej stosowanych leków w terapii miejscowej łuszczy skóry gładkiej zaliczamy preparaty keratolityczne, wskazane w początkowej fazie terapii w celu usunięcia łuski, a także glikokortykosteroidy (GKS), inhibitory kalcyneuryny, retinoidy, pochodne witaminy D3, cygnolinę czy dziegieć [2]. Jednak coraz częściej i chętniej stosowanym lekiem w terapii pierwszej linii jest preparat łączony zawierający pochodne witaminy D (kalcypotriol) oraz silny glikokortykosteroid: dipropionian betametazonu (betametazon).

Mając na uwadze fakt, że leczenie łuszczy jest procesem długotrwałym, w którym ostateczny sukces terapeutyczny zależy nie tylko od siły i skuteczności zastosowanego preparatu, ale także od przestrzegania ustalonego schematu postępowania, dawki i czasu aplikacji, czyli tak zwanego *compliance*, preparaty złożone wydają się szczególnie atrakcyjną opcją leczenia.

Szacuje się, że niestosownie się pacjentów do ustalonego z lekarzem schematu postępowania dotyczy aż 40–70% chorych leczonych preparatami miejscowymi z powodu

łuszczy [3]. Wiąże się to z brakiem oczekiwanego efektu terapeutycznego. Czasochłonność oraz uciążliwość aplikacji, a także właściwości kosmetyczne, takie jak nieprzyjemny zapach czy konsystencja, są głównymi przyczynami niestosowania się do zaleceń lekarskich. W terapii miejscowej, oprócz częstości aplikacji istotne znaczenie ma również liczba stosowanych preparatów. Najczęściej zaleca się, aby poszczególne produkty aplikować na skórę o różnych porach dnia, co dodatkowo wywiera znaczący negatywny wpływ na *compliance* chorego, a jednocześnie na powodzenie terapii. Im zaproponowany schemat leczenia będzie bardziej dla pacjenta uciążliwy, tym rzadziej będzie on należycie przestrzegany. W tej perspektywie stosowanie preparatów złożonych, w postaci jednego produktu, który zawiera kilka substancji leczniczych, wydaje się być szczególnie preferowaną metodą leczenia. Jak dowodzą badania, jednorazowa aplikacja preparatu na skórę w ciągu dnia wiąże się z przestrzeganiem zaleceń u 83% badanych, podczas gdy do schematów leczenia wiążących się z koniecznością potrójnego w ciągu dnia stosowania leku stosuje się zaledwie 59% chorych [4]. Dlatego nowoczesne terapie miejscowe powinny być nie tylko skuteczne i bezpieczne, ale powinny wychodzić naprzeciw oczekiwaniom pacjenta dotyczącym zarówno formy, właściwości kosmetycznych preparatu, jak i konieczności liczby oraz łatwości aplikacji. Niewątpliwie wpłynie to pozytywnie na motywację chorego do przestrzegania proponowanego schematu leczenia.

Preparat złożony zawierający kalcypotriol w dawce 50 µg/g oraz betametazon w dawce 0,5 mg/g stanowi połączenie dwóch substancji czynnych o różnych mechanizmach działania, co istotnie wpływa na bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Dogodny schemat dawkowania w postaci pojedynczej aplikacji w ciągu dnia dodatkowo jest niewątpliwą zaletą tego preparatu, która sprzyja przestrzeganiu schematu leczenia przez chorego. Istotnym elementem codziennej higieny pacjenta z łuszczyką jest ponadto odpowiednie nawilżenie przesuszonej skóry, co ułatwia złuszczenie zrogowaciałego naskórka. Maść stanowi szczególnie korzystną formę preparatu złożonego, która nie tylko poprawia absorpcję i penetrację substancji aktywnych, lecz także posiada dodatkowo właściwości nawilżająco-natłuszczające, zapewniając odpowiednią pielęgnację skóry. Redukcja konieczności zastosowania dodatkowych natłuszczających preparatów codziennej pielęgnacji stanowi kolejny benefit z zastosowania preparatów w formie maści. Podobnych korzyści nie obserwuje się w przypadku stosowania produktów złożonych w postaci piany i żelu, podczas stosowania których pacjenci często zmuszani są do dodatkowego częstego natłuszczania skóry, co może wpłynąć na wspomniany wcześniej *compliance* chorego. Prawidłowe nawilżanie i natłuszczanie odgrywają istotną

rolę w normalizacji procesów odnowy naskórka pacjenta cierpiącego na łuszczycę.

W pracy dokonano analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz mechanizmu działania preparatów zawierających kalcypotriol z dipropionianem betametazonu w tradycyjnej formie maści w miejscowej terapii łuszczycy w świetle aktualnych danych literaturowych.

DIPROPIONIAN BETAMETAZONU ORAZ KALCYPOTRIOL

Dipropionian betametazonu należy do silnych syntetycznych steroidów miejscowych grupy III klasyfikacji europejskiej. Lek ten, poprzez wiązanie się z cytoplazmatycznymi receptorami steroidowymi, przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie reguluje transkrypcję genów związanych z reakcją zapalną [5]. Betametazon skutecznie redukuje charakterystyczne objawy wskazujące na zapalne podłoże łuszczycy, takie jak naciek, rumień, obrzęk czy hiperprolifercja. Ma to miejsce na skutek między innymi hamowania produkcji cytokin prozapalnych oraz innych mediatorów zapalenia. Ponadto betametazon zmniejsza nieprawidłowy stosunek limfocytów CD4:CD8 oraz liczbę i aktywność komórek Langerhansa, co istotnie wpływa na rozwój łuszczycy.

Z kolei kalcypotriol jest syntetycznym analogiem witaminy D, który wiąże się z receptorem VDR (*vitamin D receptor*) obecnym między innymi na keratynocytach i limfocytach. Podczas translokacji do jądra komórkowego oddziałuje na ekspresję docelowych genów. Hiperprolifercja naskórka, nieprawidłowa keratynizacja i angiogeneza obserwowane w łuszczycy mogą być normalizowane za pomocą analogów witaminy D. Kalcypotriol może modulować proces zapalny w łuszczycy poprzez między innymi obniżenie poziomu interleukiny-1 (IL-1), IL-6 oraz zwiększenie poziomu transformującego czynnika wzrostu- β 1 (TGF- β 1) i - β 2, które hamują wzrost komórek nabłonka [6].

Pomysł połączenia dwóch substancji o odmiennym mechanizmie działania wzajemnie się uzupełniającym: betametazonu i kalcypotriolu wiązał się ze zwiększeniem skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W takim duecie glikokortykosteroid indukuje efekt przeciwzapalny, natomiast kalcypotriol wpływa na długotrwałe utrzymanie się tego efektu.

Pochodne witaminy D przede wszystkim hamują proliferację keratynocytów, normalizują różnicowanie komórek epitelialnych, wykazując przy tym właściwości antyangiogenne. Niestety jednym z dość powszechnych działań niepożądanych wynikających z zastosowania analogów witaminy D jest zacinienie, podrażnienie i świąd skóry, który często doprowadza do zaprzestania stosowania leku przez pacjenta. Dlatego dołączenie betametazonu o silnych właściwościach przeciwzapalnych jest korzystnym działaniem nie

tylko z punktu widzenia patogenezy łuszczycy, ale również możliwości redukcji ewentualnych działań niepożądanych wywołanych kalcypotriolem. W badaniach klinicznych wykazano ponadto, że kalcypotriol przeciwdziała hamowaniu produkcji kolagenu i kwasu hialuronowego wywołanego betametazonem, w ten sposób redukując ryzyko działań niepożądanych związanych z atrofią skóry właściwej. Dlatego zastosowanie połączenia betametazonu i kalcypotriolu zwiększa zarówno skuteczność, jak i profil bezpieczeństwa obu leków, redukując częstość i nasilenie działań niepożądanych obu substancji składowych.

Problemem, jaki pojawił się w tworzeniu produktu złożonego betametazonu i kalcypotriolu były różnice farmakokinetyczne między obydwoma związkami. Kortykosteroidy są stabilne i aktywne w środowisku kwaśnym. Jeśli w preparacie obecna jest woda, kalcypotriol dla osiągnięcia maksymalnej stabilności wymaga stosunkowo wysokiego pH (> 8), z kolei dipropionian betametazonu wymaga wartości pH w zakresie 4–6 [7].

Dlatego też kalcypotriol i steroidy stosowane miejscowo są trudne do zmieszania w tym samym preparacie, ponieważ wzajemnie się inaktywują. W związku z tym preparaty te z założenia wymagały aplikacji o różnych porach dnia, aby uniknąć ich inaktywacji w leku. Jednak sukcesem prowadzącym do stworzenia preparatu złożonego, który zawierać będzie dwa całkowicie niekompatybilne, aktywne produkty o odmiennych właściwościach farmakokinetycznych było stworzenie odpowiedniego podłoża, które będzie stabilizowało zarówno steryd, jak i analogi witaminy D3. Staranny dobór składników nośnika umożliwił stworzenie dwuskładnikowego preparatu oraz osiągnięcie optymalnego dostarczenia obu leków w stanie aktywnym do skóry [7], co istotne — bez wzajemnego ich wpływu na wchłanianie [8, 9].

POŁĄCZENIE DIPROPIONIANU BETAMETAZONU ORAZ KALCYPOTRIOLU W FORMIE MAŚCI W ŚWIETLE BADAŃ KLINICZNYCH

Połączenie betametazonu z kalcypotriolem poprawia skuteczność obu preparatów i zmniejsza podrażnienia skóry. Jest to jeden z nielicznych produktów stosowanych w terapii miejscowej łuszczycy, który został poddany tak licznym badaniom klinicznym z randomizacją, w których wykazano przewagę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego nad zastosowaniem tych leków w monoterapii. Najwięcej badań klinicznych zostało poświęconych tradycyjnej formie tego preparatu złożonego — maści [10–17]. Postać ta ze względu na swoje dodatkowe właściwości natłuszczające jest chętnie stosowana w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej szczególnie kończyn i tułowia.

Douglas i wsp. [16] wykazali, że połączenie kalcypotriolu i betametazonu formie maści jest skuteczniejsze od monoterapii każdą z substancji aktywnych, podkreślając

przy tym, że terapia złożona charakteryzuje się szybszym początkiem działania niż którykolwiek składnik czynny stosowany samodzielnie, przy bardzo dobrej tolerancji leczenia. Z kolei Guenther i wsp. [15] oprócz tego, że potwierdzili wyniki uzyskane przez Douglasa i wsp., odpowiedzieli na pytanie, czy preparat złożony stosowany dwa razy dziennie będzie skuteczniejszy niż stosowany w schemacie raz na dobę. W grupach stosujących kombinację kalcyptriolu i betametazonu w formie maści, podobnie jak we wcześniejszych badaniach, stwierdzono istotnie większą poprawę kliniczną zmian skórnych niż w grupach stosujących kalcyptriol w monoterapii. Nie zaobserwowano natomiast różnic dotyczących skuteczności terapii pomiędzy grupami stosującymi preparat złożony raz i dwa razy dziennie. Warto podkreślić, że dawkowanie raz dziennie zmniejsza o połowę zapotrzebowanie na ilość maści używanej przez pacjenta, a tym samym zmniejsza koszty leczenia i ryzyko wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych związanych ze steroidami. Natomiast wygoda związana z zastosowaniem maści raz dziennie była szczególnie doceniana przez pacjentów.

Ponadto w jednej z metaanaliz wykazano, że preparat złożony wykazywał nie tylko lepszą skuteczność i bezpieczeństwo w stosunku do monoterapii pochodnych witaminy D i betametazonu, ale również terapii z zastosowaniem tych preparatów aktywnych aplikowanych oddzielnie o różnych porach dnia [18].

W badaniu trwającym 52 tygodnie oceniano i porównano z kolei długotrwałą skuteczność i satysfakcję z leczenia pacjentów, u których zastosowano preparat złożony, z efektem uzyskanym u chorych przy zastosowaniu monoterapii odpowiednio kalcyptriolem i betametazonem. Jedynie w grupie pacjentów stosujących podczas całego badania preparat złożony utrzymano skuteczność działania leku osiągniętą w fazie indukcji. Co istotne, tylko w tej kohorcie chorych raportowana satysfakcja z zastosowania terapii była wysoka przez cały okres trwania badania. W grupach leczonych monoterapią zarówno skuteczność leczenia, jak i satysfakcja z terapii zmniejszyły się istotnie z czasem trwania badania [19].

Podjęmowane były również próby zastosowania terapii naprzemiennej preparatem złożonym z kalcyptriolem z betametazonem, a następnie kontynuacji leczenia monoterapią pochodną witaminy D. Wszystkie proponowane schematy leczenia, które wiązały się z redukcją czasu zastosowania preparatów złożonych na rzecz samodzielnego zastosowania kalcyptriolu, okazywały się mniej skuteczne od preparatu złożonego stosowanego bez przerw [11, 13].

Zastosowanie preparatu złożonego — kalcyptriolu z betametazonem — pozwalało uzyskać znaczącą poprawę kliniczną już po 2 tygodniach leczenia, a maksymalny efekt osiągany jest już w ciągu 4 tygodni stosowania. Wyniki badań wykazały, że w tym okresie dochodzi zarówno

do poprawy proliferacji i różnicowania keratynocytów, jak i do istotnej redukcji komponenty zapalnej [17, 18]. Nowa dwuskładnikowa formuła pozwala zmniejszyć ilość stosowanych miejscowo sterydów, co jest szczególnie istotne w perspektywie długotrwałego leczenia. Efekt „oszczędzenia sterydów” zmniejsza ryzyko rozwoju atrofii, utraty grubości skóry czy tworzenia rozstępów i teleangiektazji [19, 20]. Argument mniejszej ilości stosowanych sterydów może być skuteczny w przypadku chorych, którzy obawiają się stosowania produktów zawierających miejscowe kortykosteroidy. Nowa formuła poprawia również *compliance* chorych. Przy wygodnym schemacie leczenia raz dziennie i stosunkowo szybszym początku działania oczekuje się poprawy przestrzegania zaleceń przez pacjenta.

Ponadto należy zaznaczyć, że ogólnoustrojowa absorpcja kalcyptriolu i dipropionianu betametazonu z produktu złożonego przez normalną skórę jest przybliżona do monoterapii i wynosi mniej niż 1%. W analizie oceniającej wpływ rocznego stosowania betametazonu z kalcyptriolem na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, u chorych z łuszczycą plackowatą nie zaobserwowano zaburzeń w stężeniu kortyzolu ani innych zaburzeń hormonalnych, co potwierdza fakt, że długotrwała terapia preparatem złożonym jest zarówno skuteczna, jak i bezpieczna.

Wieloletnie już doświadczenia własne pozwalają określić stosowanie preparatu złożonego z betametazonu z kalcyptriolem jako szczególnie skuteczną i bezpieczną opcję leczenia pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej. Autorzy niniejszej pracy zazwyczaj zalecają chorym stosowanie preparatu raz dziennie przez miesiąc. W tym czasie u zdecydowanej większości chorych następuje poprawa kliniczna, jednak — jak wykazały wyniki badań — możliwe jest również dłuższe stosowanie produktu złożonego. Po osiągnięciu oczekiwanego efektu zwykle zaleca się chorym również stosowanie podtrzymujące preparatu 1–2 razy w tygodniu, aby w ten sposób ograniczyć ryzyko nawrotu choroby. Z czasem pacjenci decydują się stosować preparat już tylko „na życzenie”, w sytuacjach, kiedy pojawiają się nowe zmiany, do czasu ich ustąpienia. Warto wspomnieć, że preparaty złożone z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa testowane były również u dzieci i młodzieży. Podobnie jak u dorosłych, lek ten jest skuteczny i nie powoduje niekorzystnych działań niepożądanych, dlatego można pokusić się o jego zastosowanie również w tej grupie pacjentów. Należy jednak pamiętać, że preparaty złożone z betametazonu z kalcyptriolem nie zostały jeszcze zarejestrowane w leczeniu łuszczycy u dzieci, dlatego jeśli podjęta zostaje decyzja o zastosowaniu go u pacjentów poniżej 18. roku życia, trzeba zachować szczególną ostrożność, a całkowita terapia, mimo udowodnionego bezpieczeństwa w przypadku stosowania go u dorosłych przez 52 tygodnie, nie powinna trwać dłużej niż 4 tygodnie.

PODSUMOWANIE

Preparaty złożone z dipropionianu betametazonu oraz kalcyptriolu są aktualnie jedną z najczęściej i najchętniej stosowanych terapii miejscowych łuszczycy. Tradycyjnej formie maści zostało poświęcone szczególnie wiele badań klinicznych, które potwierdzają zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo tej metody leczenia u pacjentów z łagodnymi postaciami łuszczycy. Preparaty te stanowią ponadto nieodzowny element terapii uzupełniającej leczenia ogólnoustrojowego stosowanego w zaawansowanych i umiarkowanych postaciach łuszczycy. Betametazon i kalcyptriol mimo odmiennych właściwości farmakokinetycznych wykazują synergizm działania na różnych etapach patogenezы łuszczycy. Proste schematy dawkowania, łatwość aplikacji, wysoka skuteczność oraz dobra tolerancja leczenia preparatami złożonymi sprawiają, że leki te są szczególnie chętnie zlecane przez dermatologów i stosowane przez pacjentów.

Podziękowania

Praca finansowana z funduszu prac statutowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi numer 503/5-064-04/503-01.

PIŚMIENICTWO

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(2): 377–385, doi: [10.1038/jid.2012.339](https://doi.org/10.1038/jid.2012.339), indexed in Pubmed: [23014338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23014338/).
2. Reich A, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part I: Mild psoriasis. *Dermatology Review.* 2018; 105(2): 225–243, doi: [10.5114/dr.2018.75580](https://doi.org/10.5114/dr.2018.75580).
3. Fouéré S, Adjadj L, Pawin H. How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19 Suppl 3: 2–6, doi: [10.1111/j.1468-3083.2005.01329.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2005.01329.x), indexed in Pubmed: [16274404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16274404/).
4. Martin LR, Williams SL, Haskard KB, et al. The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag.* 2005; 1(3): 189–199, indexed in Pubmed: [18360559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18360559/).
5. Wissink S, van Heerde EC, van der Burg B, et al. A dual mechanism mediates repression of NF-kappaB activity by glucocorticoids. *Mol Endocrinol.* 1998; 12(3): 355–363, doi: [10.1210/mend.12.3.0081](https://doi.org/10.1210/mend.12.3.0081), indexed in Pubmed: [9514153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9514153/).
6. Vakirlis E, Kastanis A, Ioannides D. Calcipotriol/betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis vulgaris. *Ther Clin Risk Manag.* 2008; 4(1): 141–148, doi: [10.2147/tcrm.s1478](https://doi.org/10.2147/tcrm.s1478), indexed in Pubmed: [18728704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18728704/).
7. Simonsen L, Høy G, Didriksen E, et al. Development of a new formulation combining calcipotriol and betamethasone dipropionate in an ointment vehicle. *Drug Dev Ind Pharm.* 2004; 30(10): 1095–1102, doi: [10.1081/ddc-200040297](https://doi.org/10.1081/ddc-200040297), indexed in Pubmed: [15595576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15595576/).
8. Hansen J. Mixing the unmixable. Verbal communication at the Leo Satellite Symposium. 10th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology; Oct 10–14 Munich, 2001.
9. Guenther L. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: Daivobet®/Dovobet®. *Therapy.* 2005; 2(3): 343–348, doi: [10.2217/14750708.2.3.343](https://doi.org/10.2217/14750708.2.3.343).
10. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2002; 205(4): 389–393, doi: [10.1159/000066440](https://doi.org/10.1159/000066440), indexed in Pubmed: [12444337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12444337/).
11. Papp KA, Guenther L, Boyden B, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48(1): 48–54, doi: [10.1067/mjd.2003.130](https://doi.org/10.1067/mjd.2003.130), indexed in Pubmed: [12522370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12522370/).
12. Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H, et al. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2004; 150(6): 1167–1173, doi: [10.1111/j.1365-2133.2004.05986.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05986.x), indexed in Pubmed: [15214905](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15214905/).
13. Saraceno R, Andreassi L, Ayala F, et al. Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial. *J Dermatolog Treat.* 2007; 18(6): 361–365, doi: [10.1080/09546630701646156](https://doi.org/10.1080/09546630701646156), indexed in Pubmed: [17934937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17934937/).
14. Huang L, Li M, Huang Q. Calcipotriol betamethasone ointment in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel group study. *Chin J Dermatol.* 2009; 42: 691–694.
15. Guenther L, Van de Kerkhof PCM, Snellman E, et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol.* 2002; 147(2): 316–323, doi: [10.1046/j.1365-2133.2002.04967.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04967.x), indexed in Pubmed: [12174105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12174105/).
16. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82(2): 131–135, doi: [10.1080/00015550252948194](https://doi.org/10.1080/00015550252948194), indexed in Pubmed: [12125943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12125943/).
17. Feldman SR, Horn EJ, Balkrishnan R, et al. International Psoriasis Council. Psoriasis: improving adherence to topical therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(6): 1009–1016, doi: [10.1016/j.jaad.2008.08.028](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.08.028), indexed in Pubmed: [18835062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18835062/).
18. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. Efficacy results of a 52-week, randomized, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2006; 213(4): 319–326, doi: [10.1159/000096069](https://doi.org/10.1159/000096069), indexed in Pubmed: [17135738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17135738/).
19. Vissers WH, Berends M, Muys L, et al. The effect of the combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate versus both monotherapies on epidermal proliferation, keratinization and T-cell subsets in chronic plaque psoriasis. *Exp Dermatol.* 2004; 13(2): 106–112, doi: [10.1111/j.0906-6705.2004.00151.x](https://doi.org/10.1111/j.0906-6705.2004.00151.x), indexed in Pubmed: [15009104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15009104/).
20. Traulsen J, Hughes-Formella BJ. The atrophogenic potential and dermal tolerance of calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment compared with betamethasone dipropionate ointment. *Dermatology.* 2003; 207(2): 166–172, doi: [10.1159/000071788](https://doi.org/10.1159/000071788), indexed in Pubmed: [12920367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12920367/).