

VITAMIN D TOPIKAL PADA PSORIASIS: SEBUAH TELAAH SISTEMATIK

Niken Kusumaningrum, Sri Awalia Febriana

*Departemen Dermatologi dan Venereologi,
FKKMK Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta*

ABSTRAK

Terapi lini pertama psoriasis plak ringan hingga sedang adalah terapi topikal. Kortikosteroid topikal merupakan terapi lini pertama pada psoriasis, namun memiliki banyak efek samping. Vitamin D topikal merupakan alternatif sparing-agent kortikosteroid topikal untuk psoriasis. Tujuan tinjauan pustaka ini untuk menelaah berbagai penelitian mengenai efek vitamin D topikal monoterapi pada psoriasis. Pencarian data artikel dilakukan melalui PubMed dan Science Direct yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir. Analisis mengikuti kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel memenuhi syarat apabila mengkaji efektivitas vitamin D topikal monoterapi pada lesi psoriasis. Telaah meliputi 13 penelitian acak terkontrol dengan melibatkan 8.391 pasien psoriasis. Bukti klinis menunjukkan vitamin D topikal bermanfaat pada psoriasis. Sediaan salap vitamin D memiliki penetrasi yang lebih baik. Efektivitas vitamin D topikal monoterapi lebih rendah dibandingkan dengan terapi kombinasi maupun kombinasi dengan kortikosteroid. Pemakaian terapi vitamin D topikal jangka panjang memiliki efek samping yang ringan.

Kata kunci: Vitamin D, Topikal, Psoriasis

TOPICAL VITAMIN D FOR PSORIASIS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

First line therapy for mild to moderate plaque psoriasis is topical therapy. Topical corticosteroids are first line therapy for psoriasis, but it has many side effects. Topical vitamin D is an alternative sparing therapy topical corticosteroid for psoriasis. Purpose to review various studies on the effects of topical vitamin D monotherapy for psoriasis. Literature search through PubMed and Science direct for published articles within the past 10 years. Analysis follows inclusion and exclusion criterias. Articles are included if it reviews the effectivity of topical vitamin D as monotherapy for psoriatic lesions. Review includes 13 randomized controlled trials, involving 8.391 psoriasis patients. Clinical evidences show therapeutic effects of topical vitamin D for psoriasis. Ointment as vitamin D vehicles has better penetration. Effectivity of topical vitamin D as monotherapy is inferior when compared with combined therapy or corticosteroid combination. Long term monotherapy with topical vitamin D has minimum side effects.

Key words: Vitamin D, topical, psoriasis

Korespondensi:

Gedung Radiopoetro Lantai 3,
Jalan Farmako Sekip Yogyakarta
Telp/fax 0274-560700
Email:
nikenkusumaningrum@gmail.com

PENDAHULUAN

Psoriasis merupakan penyakit kulit inflamasi kronis dengan prevalensi 1-3% di seluruh dunia.¹ Secara histopatologi menunjukkan proliferasi dan diferensiasi keratinosit, angiogenesis dengan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas dan inflamasi.² Psoriasis sering kali menyebabkan isolasi sosial, stigma dan penurunan kualitas hidup pasien.^{1,3}

Terapi lini pertama psoriasis tipe plak ringan hingga sedang adalah terapi topikal.^{3,4} Terapi topikal antara lain berupa analog vitamin D, kortikosteroid, tar, ditanol, asam salisilat, dan retinoid.^{1,4} Kortikosteroid topikal sering digunakan sebagai terapi lini pertama pada psoriasis, namun pemakaian kortikosteroid jangka panjang banyak menimbulkan efek samping.⁵

Vitamin D topikal merupakan terapi *sparing* kortikosteroid alternatif untuk psoriasis.⁵ Derivat analog vitamin D yaitu kalsipotrien/kalsipotriol/kalsitriol banyak digunakan sebagai terapi topikal psoriasis selama beberapa tahun, namun penggunaannya masih terbatas.⁶ Efek vitamin D topikal sebagai monoterapi masih jarang dibahas. Sebagian besar terapi vitamin D topikal diberikan secara kombinasi.⁶

Makalah ini merupakan tinjauan sistematis yang mengidentifikasi berbagai penelitian mengenai vitamin D topikal pada psoriasis selama 10 tahun terakhir. Pembahasan ditekankan pada efek terapi vitamin D monoterapi pada psoriasis dan membandingkan efektivitas maupun efek samping analog vitamin D topikal dengan terapi topikal yang lain. Tujuan tinjauan pustaka ini untuk menelaah berbagai penelitian mengenai efek vitamin D topikal monoterapi pada psoriasis.

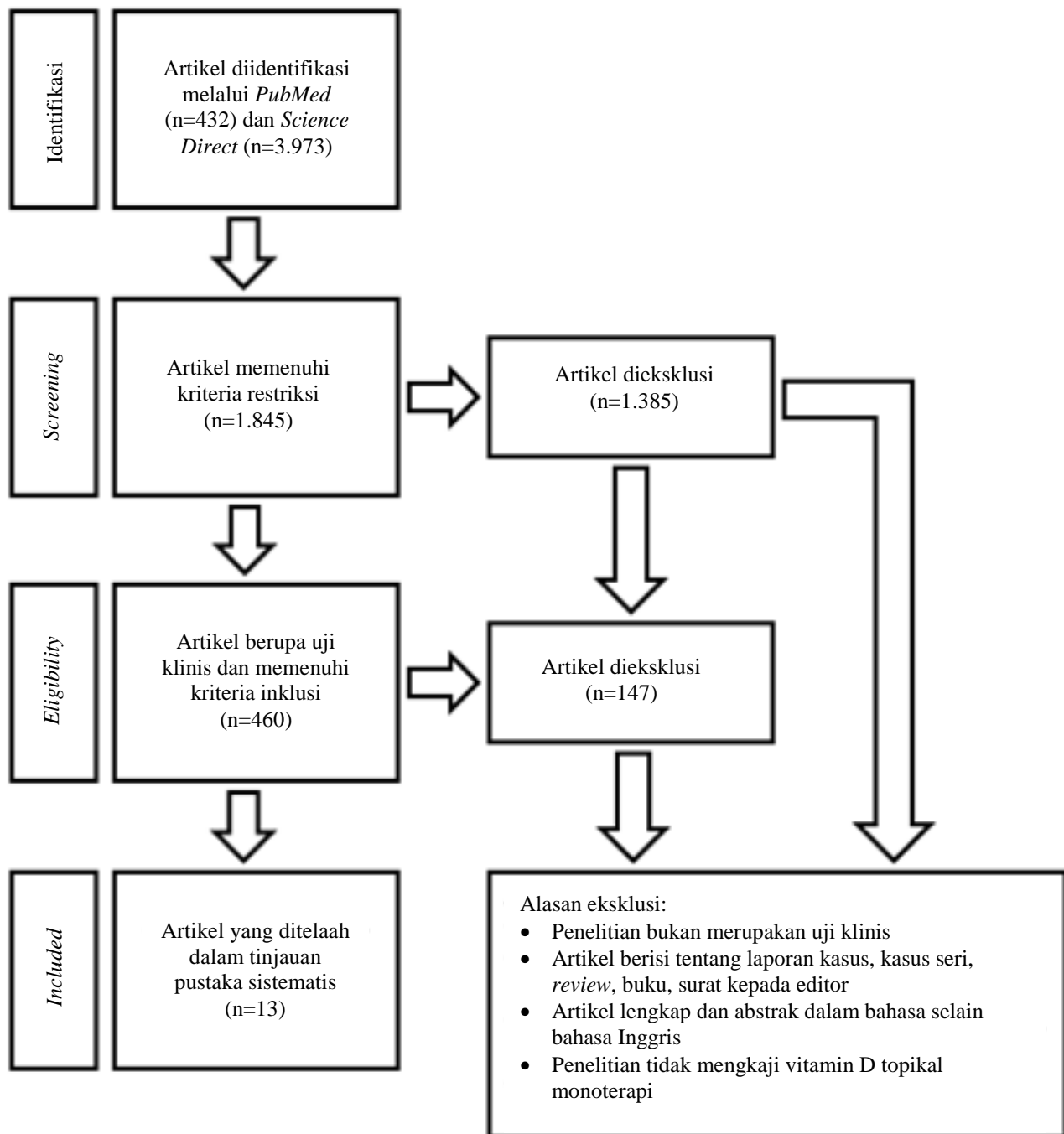
METODOLOGI

Tinjauan sistematis ini disusun pada Februari 2019. Pencarian elektronik melalui *PubMed* dan *Science Direct* selama 10 tahun terakhir. Kata kunci pencarian adalah “vitamin D”, “*calcitriol*”, “*calcipotriol*”, “*calcipotriene*”, “*topical*”, “psoriasis”. Kriteria inklusi dibatasi artikel penelitian dengan abstrak maupun teks makalah lengkap berbahasa Inggris, dipublikasi dalam 10 tahun terakhir, penelitian pada manusia dan desain acak terkontrol (RCT), kohort, kasus kontrol dan potong lintang. Kriteria eksklusi meliputi artikel dengan desain lain seperti laporan kasus, kasus seri dan tinjauan pustaka. Artikel *non-original* seperti editorial, telaah buku, serta surat kepada editor juga dieksklusi.

Artikel memenuhi syarat apabila membahas tentang efektivitas vitamin D topikal pada lesi psoriasis. Vitamin D topikal yang dimaksud merupakan monoterapi dan tidak dikombinasikan dengan bahan lain. Evaluasi terapi antara lain skor *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), *Total Severity Score* (TSC), *Global Severity Score* (GSS) maupun *Investigator's Static Global Assessment* (ISG). Diagnosis psoriasis ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

HASIL

Tahap awal pencarian menggunakan kata kunci di atas dari *PubMed* dan *Science Direct*. Pencarian dilanjutkan dengan restriksi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi menghasilkan 13 artikel. Alur strategi pencarian artikel ditampilkan pada bagan 1. Hasil penelusuran data didapatkan 13 penelitian RCT yang melibatkan 8.391 partisipan yang membahas tentang efek vitamin D topikal monoterapi pada psoriasis. Durasi terapi berkisar antara 1-52 minggu. Karakteristik artikel penelitian yang ditelaah terdapat pada tabel 1 dan analisis hasil telaah pada tabel 2.



Bagan 1. Alur strategi pencarian artikel

Tabel 1. Karakteristik artikel penelitian yang ditelaah

Nama peneliti/ tahun Metode	Subjek	Perbandingan terapi	Hasil	Kesimpulan
Rosina, 2009 ² RCT	30 pasien psoriasis plak kronis	<ul style="list-style-type: none"> Kalsipotriol Betametason dipropionat Kalsipotriol + betametason 	<ul style="list-style-type: none"> Kalsipotriol+betametason menurunkan eritem, infiltrasi dan deskuamasi dan jumlah kapiler dibandingkan betametason/kalsipotriol saja 	<i>Videocapillaroscopy</i> merupakan teknik yang mudah dan non-invasif yang mendeteksi perubahan mikrosirkulasi pasien psoriasis dengan terapi topikal.
Lebwohl, 2009 ⁷ RCT	324 pasien psoriasis plak kronis ringan-sedang	<ul style="list-style-type: none"> Salap kalsipotriol 3 µg/g 2x/hari 	<ul style="list-style-type: none"> 136 subyek yang selesai 52 minggu Perbaikan GSS pada semua subjek 	<ul style="list-style-type: none"> Salap kalsipotriol 3 µg/g aman, efektif dan dapat ditoleransi pada terapi jangka panjang psoriasis plak kronis. Perbaikan klinis bertahan hingga 52 minggu tanpa efek samping klinis.
Kragballe, 2009 ⁸ RCT	312 pasien <i>scalp</i> psoriasis sedang-berat	<ul style="list-style-type: none"> Kalsipotriol 50 mg/g+ betametason 0,5 mg/g <i>scalp formulation</i> 1x / hari Kalsipotriol 50 mg/ml <i>scalp solution</i> 2x/hari 	<ul style="list-style-type: none"> Perbaikan klinis lebih baik dan lebih cepat pada terapi kombinasi Efek samping lebih sedikit 	Kombinasi kalsipotriol + betametason 1x/ hari secara signifikan lebih efektif dan mudah ditoleransi dibandingkan kalsipotriol <i>scalp solution</i> 2x/ hari
Alora –palli, 2010 ⁹ RCT	60 Psoriasis plak kronis sedang	<ul style="list-style-type: none"> Solusio LCD 15% Krim kalsipotrien/kalsipotriol 0,005% 	<ul style="list-style-type: none"> kedua kelompok perbaikan PASI dan kualitas hidup LCD penurunan PASI lebih tinggi dibanding kalsipotrien 	Solusio LCD lebih efektif dibanding kalsipotriol dan secara kosmetik sama dan mudah diterima
Levine, 2010 ⁶ RCT	168 pasien psoriasis plak pada <i>scalp</i> , kuku, <i>flexural</i> , <i>palmoplantar</i> , <i>pustular</i>	<ul style="list-style-type: none"> Kalsipotrien 0,005% Nikotinamid 1,4% Kalsipotrien+nikotinamid 0,05% Kalsipotrien+nikotinamid 0,1% Kalsipotrien+nikotinamid 0,7% Kalsipotrien+nikotinamid 1,4% Plasebo 	<ul style="list-style-type: none"> Kalsipotrien+nikotinamid 1,4% mencapai bersih atau hampir bersih dalam 12 minggu dibanding semua kelompok. Kalsipotrien tunggal hanya mencapai bersih 31,5% 	Respons terapi meningkat seiring dengan pertambahan konsentrasi nikotinamid, namun tidak bermakna
Fleming, 2010 ¹⁰ RCT	360 pasien psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> Kalsipotriol 50 µg/g+ betametason 0,5 mg/g gel, Kalsipotriol 50 µg/g gel, betametason 0,5 mg/g gel gel vehikulum 	<ul style="list-style-type: none"> Kalsipotriol + betametason dipropionat (27,2%) lebih baik dibandingkan betametason dipropionat (16,9%) kalsipotriol (11,4%) / gel vehikulum (0,0%). 	Terapi kombinasi dengan betametason lebih aman dan lebih efektif dibanding tanpa kombinasi
Van der Velden, 2010 ¹¹ RCT	6050 pasien psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> Salap kalsipotriol +betametason Salap kalsipotriol Salap betametason 	<ul style="list-style-type: none"> Kalsipotriol +betametason lebih baik monoterapi terhadap proliferasi epidermal, diferensiasi epidermal dan inflamasi. Semua terapi terdapat penurunan jumlah sel Ki-67+ dan peningkatan pengecatan keratin 15+. 	Investigasi sistem imun kulit dan proliferasi epidermal mengindikasikan kombinasi terapi lebih baik dibanding monoterapi
Queille-roussel, 2012 ¹² RCT	24 pasien psoriasis Perbandingan intraindividu	<ul style="list-style-type: none"> Salap Kalsipotriol (50 mg/g) Krim Kalsipotriol (50mg/g) Salap Kalsipotriol 50mg/g + betametason dipropionat 0,5mg/g Gel kalsipotriol 50mg/g + betametason dipropionat 0,5mg/g Salap kalsipotriol 25mg/g+ hidrokortison 10mg/g Kontrol 	<ul style="list-style-type: none"> Kombinasi salap dan kombinasi gel penurunan TSC lebih bermakna Krim kalsipotriol dan kontrol efektivitas terendah 	Kombinasi salap dan gel mempunyai efek yang sama dan lebih superior dibandingkan dengan kelompok yang lain
Feldman, 2012 ⁵ RCT	659 pasien psoriasis plak ringan-sedang	<ul style="list-style-type: none"> Kalsipotrien 0,005% <i>foam</i> Vehikulum <i>foam</i> 	Kalsipotrien <i>foam</i> memiliki respons lebih baik dibanding vehikulum <i>foam</i> , lebih aman dan efek samping sedikit	Kalsipotrien 0,005% <i>foam</i> lebih aman & efektif untuk terapi psoriasis plak ringan-sedang dalam 8 minggu

Tabel 1. Karakteristik artikel penelitian yang ditelaah (Lanjutan)

Nama peneliti/ tahun Metode	Subjek	Perbandingan terapi	Hasil	Kesimpulan
Singh, 2013 ¹³ RCT	60 pasien psoriasis plak ringan- sedang	<ul style="list-style-type: none"> Kalsipotriol 0,05% coal tar 6% + asam salisilat 3% 	<ul style="list-style-type: none"> Terdapat perbedaan penurunan PASI score yang signifikan pada 2 kelompok relaps terjadi 8,3% pada kalsipotriol, 15% pada coal tar 	Kalsipotriol krim lebih efektif, respons yang lebih cepat dan mudah ditoleransi secara kosmetik dibandingkan coal tar
Takahashi, 2013 ¹⁴ RCT	40 pasien psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> Salap kalsipotriol 2x/hari Salap kalsipotriol 2x/hari+ NBUVB 1X/minggu Salap Heparinoid 2x/hari+NBUVB>2x/ minggu Salap kalsipotriol 2x/hari +NBUVB>2X/ minggu 	<ul style="list-style-type: none"> Semua kelompok mengalami perbaikan PASI dan VAS Kelompok 4 penurunan PASI yang paling cepat 	Kombinasi salap kalsipotriol + NBUVB> 2x/minggu, lebih superior dalam perbaikan PASI dibanding kelompok lain
Ma L, 2015 ¹⁵ RCT	244 pasien scalp psoriasis	<ul style="list-style-type: none"> Kalsipotriol + gel betametason dipropionat 1x/ hari Kalsipotriol scalp solution 2x/ hari 	<ul style="list-style-type: none"> Terapi kombinasi gel lebih baik (87,5%) dibanding kalsipotriol salap (50,8%) perbaikan klinis lebih cepat dan efek samping lebih sedikit 	Kalsipotriol + gel betametason dipropionat 1x/ hari secara signifikan efektif dan lebih ditoleransi dibanding kalsipotriol scalp solution 2x/hari
Golusin, 2015 ¹⁶ RCT	60 pasien psoriasis plak	<ul style="list-style-type: none"> mineral waters +peloids+kalsipotriol Rusanda Spa kalsipotriol 	Grup 1 menunjukkan penurunan PASI lebih tinggi dibandingkan kalsipotriol saja.	Kalsipotriol + Spa Rusanda balneotherapy lebih efektif dibanding kalsipotriol topikal saja.

Tabel 2. Analisis hasil telaah

Penggolongan	Hasil penelitian
Vitamin D topikal monoterapi dalam berbagai sediaan	<ul style="list-style-type: none"> Efektivitas salap kalsipotriol lebih tinggi dibanding krim kalsipotriol.¹² Kalsipotrien triene foam respon terapi lebih baik, lebih aman dan efek samping lebih sedikit dibanding vehikulum foam.⁵
Perbandingan antara Vitamin D topikal monoterapi dengan terapi topikal psoriasis lainnya.	<ul style="list-style-type: none"> Krim kalsipotriol lebih efektif, respons lebih cepat dan mudah ditoleransi secara kosmetik dibanding coal tar.¹³ Solusio LCD lebih efektif menurunkan PASI dibanding kalsipotrien, secara kosmetik sama dan mudah diterima⁹
Perbandingan antara Vitamin D topikal monoterapi dengan terapi vitamin D kombinasi	<ul style="list-style-type: none"> Kombinasi kalsipotrien+nikotinamid lebih baik dibanding kalsipotrien monoterapi.⁶ Kombinasi salap kalsipotriol+NBUVB>2x/minggu, lebih superior dalam perbaikan PASI dibanding vitamin D topikal.¹⁴ Kalsipotriol topikal+Spa Rusanda balneotherapy lebih efektif dibandingkan kalsipotriol topikal saja.¹⁶
Perbandingan antara Vitamin D topikal monoterapi dengan terapi kombinasi vitamin D dan kortikosteroid	<ul style="list-style-type: none"> Kalsipotriol+betametason menurunkan eritema, infiltrasi, deskuamasi dan jumlah kapiler dibandingkan kalsipotriol saja.² Kalsipotriol+betametason lebih baik terhadap proliferasi epidermal, diferensiasi epidermal dan inflamasi dibandingkan kalsipotriol saja.¹¹ Terapi kombinasi kalsipotriol+betametason efektivitas lebih cepat dan efek samping lebih sedikit.^{8,10,12,15}
Efek samping terapi vitamin D topikal	<ul style="list-style-type: none"> Salap kalsipotriol 3mg/g 2x/hari selama 52 minggu efektif dan dapat ditoleransi pada terapi jangka panjang dan tidak menimbulkan efek samping.⁷ Tidak terdapat perbedaan efek samping berupa rasa terbakar, eritem dan pruritus antara vitamin D topikal monoterapi dibandingkan kombinasi kalsipotrien + nikotinamid.⁶

PEMBAHASAN

Vitamin D memiliki peran penting dalam fungsi kekebalan tubuh, yaitu meningkatkan respons imun bawaan dan adaptif.¹⁷ Kalsitriol merupakan bentuk aktif vitamin D3, mempunyai efek biologis untuk psoriasis termasuk menghambat proliferasi sel T, supresi mediator inflamasi dan penurunan proliferasi keratinosit.¹⁸ Kalsipotrien memiliki efikasi terbatas pada psoriasis yaitu dengan menghambat sitokin proinflamasi seperti interleukin-12, IL-23 dan TNF- α .⁶

Kalsipotrien topikal yang beredar di Amerika antara lain dalam bentuk salap, solusio, krim, salap kombinasi betametason dan *foam*.⁵ Terdapat penelitian membandingkan sediaan salap vitamin D dan krim. Berdasarkan hasil penelitian di atas sediaan salap memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan krim. Penetrasi salap lebih kuat dibandingkan dengan krim.¹² Vitamin D topikal berbentuk *foam* berbasis air, juga memiliki efikasi dalam terapi psoriasis plak ringan-sedang. Bentuk sediaan *foam* sebagai terapi emolien untuk pasien psoriasis.⁵

Terapi topikal psoriasis lainnya ialah *coal tar* dan asam salisilat. Krim kalsipotriol lebih efektif, respon lebih cepat dan mudah ditoleransi secara kosmetik dibandingkan *coal tar*. *Coal tar* menimbulkan bekas warna kecoklatan, sedangkan krim kalsipotriol tidak meninggalkan warna.¹³ Sebaliknya, penelitian Palli menunjukkan bahwa solusio LCD lebih efektif dibandingkan dengan krim kalsipotrien dan secara kosmetik sama dan mudah diterima oleh pasien psoriasis.⁹

Beberapa penelitian membandingkan monoterapi vitamin D topikal dengan terapi kombinasi. Terapi kombinasi kalsipotrien+nikotinamid memiliki efikasi yang lebih baik dibandingkan dengan kalsipotrien monoterapi dikarenakan nikotinamid memperbaiki proliferasi dan diferensiasi keratinosit.⁶ Penelitian lain membandingkan vitamin D topikal dengan vitamin D+NBUVB. Kombinasi salap kalsipotriol+NBUVB >2x/minggu, lebih superior dalam perbaikan PASI dibanding salap kalsipotriol monoterapi.¹⁴ Kombinasi vitamin D topikal+NBUVB dipilih apabila pasien *recalcitrant* dengan vitamin D topikal monoterapi.¹⁴ Kombinasi vitamin D yang lain menggunakan kalsipotriol topikal + *Spa Rusanda balneotherapy* lebih efektif dibandingkan dengan kalsipotriol topikal saja.¹⁶

Beberapa penelitian membandingkan vitamin D topikal monoterapi dengan kombinasi vitamin D+kortikosteroid. Pada psoriasis plak *capillary loops* di papila dermis memanjang, berkelok dan dilatasi.² Aliran darah meningkat pada lesi psoriasis dibanding kulit normal. Perubahan mikrovaskular terjadi pada awal lesi, sebelum hiperplasi epidermis terdeteksi secara histopatologi.² Pada evaluasi *videocapillaroscopy* didapatkan kombinasi kalsi-

potriol+betametason dapat menurunkan eritem, infiltrasi, deskuamasi dan jumlah kapiler, dibandingkan dengan betametason/kalsipotriol saja.²

Pada penelitian lain kombinasi vitamin D+kortikosteroid memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan dengan monoterapi. Kombinasi kalsipotriol+betametason lebih baik dibandingkan dengan monoterapi dalam hal proliferasi epidermal, diferensiasi epidermal dan inflamasi, juga terdapat penurunan jumlah sel Ki-67+ dan peningkatan pengecatan keratin 15+. Investigasi sistem imun kulit dan proliferasi epidermal mengindikasikan kombinasi terapi lebih baik dibandingkan monoterapi.¹¹ Penelitian Fleming¹⁰ menunjukkan terapi kombinasi dengan betametason lebih aman dan efektif dibanding tanpa kombinasi. Kombinasi vitamin D+salap kortikosteroid maupun gel mempunyai efektivitas yang sebanding dalam menurunkan skor TSC.¹² Pemberian terapi kombinasi dapat meningkatkan pengendalian gejala dan toleransi terapi. Kombinasi kalsipotriol + kortikosteroid memiliki efek terapi sinergis dengan mekanisme aksi yang berbeda.¹

Lesi psoriasis pada kulit kepala lebih tebal, kemerahan dan berskuama dibanding lesi pada badan. Terapi solusio lebih memudahkan aplikasi pada kulit kepala. Penelitian psoriasis *scalp* menunjukkan kombinasi kalsipotriol+betametason *scalp solution* 1x/hari secara signifikan lebih efektif dan mudah ditoleransi dibandingkan kalsipotriol *scalp solution* 2x/hari.⁸ Penelitian serupa, gel kalsipotriol +betametason 1x/hari secara signifikan efektif dan lebih ditoleransi dibanding kalsipotriol *scalp solution* 2x/hari.¹⁵

Vitamin D topikal telah banyak digunakan di seluruh dunia untuk terapi psoriasis dan aman digunakan jangka panjang.⁶ Efek samping yang sering muncul pada penggunaan vitamin D topikal adalah pruritus dan iritasi pada lesi atau perilesi.^{1,5} Terdapat penelitian menilai efek vitamin D topikal jangka panjang. Penelitian tersebut mengevaluasi skor GSS dan efek samping pemberian salap kalsitriol 3 μ g/g, yang terbukti aman, efektif dan dapat ditoleransi pada terapi jangka panjang psoriasis plak kronis. Perbaikan klinis bertahan hingga 52 minggu tanpa efek samping klinis.⁷

KESIMPULAN

Bukti klinis menunjukkan manfaat vitamin D topikal pada psoriasis. Salap vitamin D memiliki penetrasi yang lebih baik dibanding sediaan lain. Efektivitas vitamin D topikal monoterapi lebih rendah dibandingkan terapi kombinasi maupun kombinasi dengan kortikosteroid. Pemakaian vitamin D topikal jangka panjang dapat ditoleransi, dan memiliki efek samping yang ringan. Keterbatasan studi ini adalah protokol terapi yang tidak konsisten, berbagai macam evaluasi pengukuran, durasi terapi pendek, dan sedikitnya *follow up* jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yan R, Jiang S, Wu Y. Topical calcipotriol/betamethasone dipropionate for psoriasis vulgaris: A systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82:135-44.
2. Rosina P, Giovannini A, Gisondi P, Girolomoni G. Microcirculatory modifications of psoriatic lesions during topical therapy. *Skin Res Technol*. 2009;15:135-8.
3. Mason A, Mason J, Cork M, Hancock H, Dooley G. Topical treatment for chronic plaque psoriasis: An abridged Cochrane systematic review. *JAAD*. 2013;1:799-807.
4. Wen Z, Xuan ML, Yan Y, Li XY, Yao DN, Li G, dkk. Chinese medicine combined with calcipotriol betamethasone and calcipotriol ointment for psoriasis vulgaris (CMCBCOP): study protocol for a randomized controlled trial. *TRIALS*. 2014;15:294-8.
5. Feldman SR, Matheson R, Bruce S, Grande K, Markowitz O, Kempers S, dkk. Efficacy and safety of calcipotriene 0.005% foam for the treatment of plaque-type psoriasis: results of two multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, phase III clinical trials. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(4):261-71.
6. Levine D, Even -chen Z, Lipets I, Pritulo OA, Svyatenco TV, Andrashko Y, dkk. Pilot, multicenter, double-blind, randomized placebo-controlled bilateral comparative study of a combination of calcipotriene and nicotinamide for the treatment of psoriasis. *JAAD*. 2010;1:775-81.
7. Lebwohl M, Ortonne JP, Andres P, Briantais P. Calcitriol Ointment 3µg/g Is Safe and Effective Over 52 Weeks for the Treatment of Mild to Moderate Plaque Psoriasis. *Cutis*. 2009;83:205-12.
8. Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, Tan J, Nording P, Segaert S. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized controlled trial. *BJD*. 2009;161:159-66.
9. Alora -palli MB, Perkins AC, Cott AV, Kimball AB. Efficacy and tolerability of a cosmetically acceptable coal tar solution in the treatment of moderate plaque psoriasis: a controlled comparison with calcipotriene (calcipotriol) cream. *Am J Clin Dermatol*. 2010;11(4):275-83.
10. Fleming C, Ganslandt C, Guenthe L. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, parallel group, double-blind, exploratory study. *Eur J Dermatol* 2010;20(4):465-71.
11. Van der velden HMJ, Pasch MC, Van Erp PJ. Treatment of plaque psoriasis with the two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate versus both monotherapies: An immunohistochemical study. *J Dermatolog Treat*. 2010;21:13-22.
12. Queille-roussel C, Hoffmann V, Ganslandt C, Hansen KK. Comparison of the antipsoriatic effect and tolerability of calcipotriol-containing products in the treatment of psoriasis vulgaris using a modified psoriasis plaque test. *Clin Drug Investig*. 2012;1:1-3.
13. Singh P, Gupta S, Abidi A, Krishna A. Comparative evaluation of topical calsipotriol vs coal tar and salicylic acid ointment in chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(8):868-73.
14. Takahashi H, Tsuji H, Yamamoto A, Iizuka H. Comparison of clinical effects of psoriasis treatment regimens among calcipotriol alone, narrowband ultraviolet B phototherapy alone, combination of calcipotriol and narrowband ultraviolet B phototherapy once a week, and combination of calcipotriol and narrowband ultraviolet B phototherapy more than twice a week. *J Dermatol*. 2013;40:424-27.
15. Ma L, Yang Q, Yang H, Wang G, Zheng M, Hao F, dkk. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, controlled trial investigating efficacy and safety in a Chinese population. *Int J Dermatol*. 2016;55:106-13.
16. Golusin Z, Jovanović M, Magda N, Stojanović S, Matić M, Petrović A. Effects of Rusanda Spa balneotherapy combined with calcipotriol on plaque psoriasis. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72(11):1010-7.
17. Rafalovich N. The Effect of Vitamin D Supplementation on Atopic Dermatitis. *School of Physician Assistant Studies*. 2015;511:1-21.
18. Rizova E, Corroller M. Topical calcitriol studies on local tolerance and systemic safety. *Br J Dermatol*. 2001;144(suppl 58):3-10.