

Νέες θεραπευτικές εφαρμογές της Καλσιποτριόλης

Κοντοχριστόπουλος Γ.
Μπεφόν Α.

Β' Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

Περίληψη

Η καλσιποτριόλη είναι ο πιο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D που χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία της ψωρίασης. Οι διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης της όμως, οδήγησαν στη χρησιμοποίησή της και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις που αφορούν το δέρμα. Σκοπός του άρθρου είναι μια σύντομη και επίκαιρη ανασκόπηση των θεραπευτικών εφαρμογών της καλσιποτριόλης, στη δερματολογία.

New Therapeutic Potential of Calcipotriol in Dermatology

Kontochristopoulos G., Befon A.

Summary

Calcipotriol is the most active metabolically compound of vitamine D and is mainly used in antipsoriatic treatment. Due to the variety of its pharmacologic properties, calcipotriol was used to other pathologies of the skin. Purpose of this article is the brief and updated review of the therapeutic potential of calcipotriol in dermatology.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Καλσιποτριόλη, δερματολογικά νοσήματα, θεραπεία

KEY WORDS • Calcipotriol, dermatologic diseases, treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καλσιποτριόλη είναι ένα συνθετικό ανάλογο της 1α,25-διυδροξυκοληκαλσιφερόλης (καλσιτριόλη) που είναι ο πιο ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης D. Η τυχαία ανακάλυψη το 1985 από Ιάπωνες ερευνητές ότι η καλσιτριόλη βελτιώνει τις ψωριασικές βλάβες έδωσε το έναυσμα για τη σύνθεση ανάλογων της ουσίας αυτής συμπεριλαμβανομένης και της καλσιποτριόλης.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ-ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Σε μοριακό επίπεδο η καλσιτριόλη και τα ανάλογά της, συνδέονται με τον ειδικό ενδοκυτταρικό υποδοχέα VDR (υποδοχέας της βιταμίνης D). Αυτή η ιδιότητα φαίνεται να ευθύνεται για τις περισσότερες από τις βιολογικές ιδιότητες των παραπάνω ενώσεων.¹ Η καλσιποτριόλη έχει συγγένεια με τους VDR παρόμοια με της καλσιτριόλης.²⁻⁴ Μελέ-

τες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν να επηρεάζει το μεταβολισμό του ασβεστίου ή των οστών, πιθανά λόγω της μικρότερης από την καλσιτριόλη χημικής της συγγένειας με την ανθρώπινη δεσμευτική πρωτεΐνη της βιταμίνης D (DBP). Η DBP δεσμεύει και μεταφέρει στην κυκλοφορία τη χοληκαλσιφερόλη και τους μεταβολίτες της. Η καλσιποτριόλη με τη χαμηλή συγγένεια για την DBP, παραμένει ελεύθερη και μεταβολίζεται πιο γρήγορα από την καλσιτριόλη.^{5,6}

Όσον αφορά τη φαρμακοκινητική της αλοϊφής καλσιποτριόλης ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση συστηματικής της απορρόφησης αφού πρόκειται για τοπική χρήση. Η αποτυχία της ανίχνευσης καλσιποτριόλης σε δείγματα αίματος ασθενών και υγιών εθελοντών δείχνουν ότι το φάρμακο μεταβολίζεται γρήγορα.⁷⁻⁹ In vitro σε ιστούς ποντικού, χοίρου και ανθρώπου, παρατηρήθηκε ταχεία κάθαρση της καλσιποτριόλης και ηπατική μετατροπή σε δύο μεταβολίτες με οξείδωση του C24 (MC 1046 και MC 1080).^{10,11} Περαιτέρω μελέτες σε ανθρώπινους ιστούς έδειξαν μεταβολισμό του MC 1080 σε δύο υδροξυλιωμένα παράγωγα (MC1439 και MC1441), δύο διυδροξυλιωμένα παράγωγα (MC1575 και MC1577) και στους μεταβολίτες τετρανορ-1,23-διυδροξυ-χοληκαλσιφερόλη και καλσιτροϊκό οξύ.¹² Οι μεταβολίτες αυτοί είναι πολύ λιγότερο ενεργοί από το αρχικό μόριο όσον αφορά τη δράση τους στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

Η κύρια θεραπευτική ένδειξη της καλσιποτριόλης είναι η ψωρίαση. Φαίνεται ότι η τοπική χρήση της έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και την αύξηση της κυτταρικής διαφοροποίησης. Επίσης έχει ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Πίνακας 1). Συγκεκριμένα, προκαλεί μείωση των μορίων συγκόλλησης ELAM (endothelial leucocyte adhesion molecule), ICAM (intracellular adhesion molecule), VLA-3 (very late antigen-3) και VLA-6 (very late antigen-6),¹³⁻¹⁵ μείωση των CD3+, CD4+, CD6+ και CD8+ T λεμφοκυττάρων στους ιστούς,^{13,16} αύξηση των επιπέδων της ιντερλευκίνης 10,^{14,17} μείωση των επιπέδων και αναστολή της δράσης των ιντερλευκίνης-1 και ιντερλευκίνης-6,^{18,19} μείωση των επιπέδων και αναστολή της έκφρασης του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-8.^{14,20}

Πίνακας 1

Βιολογικές ιδιότητες της καλσιποτριόλης.

- Σύνδεση με τον ειδικό ενδοκυττάριο υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) στο δέρμα ή σε άλλα όργανα
- Αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού
- Αύξηση της κυτταρικής διαφοροποίησης
- Ανοσοτροποποιητική δράση
- Αντιφλεγμονώδης δράση

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ - ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Το προφίλ ασφάλειας της καλσιποτριόλης έχει εκτενώς διερευνηθεί από τους Murdoch και Clissold²¹ και από τους Lea και Goa.⁵ Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα είναι ερεθισμός της βλάβης και της πέριξ περιοχής, αίσθημα καύσου και κνησμού, ερεθισμός περιοχών που δεν είχαν λάβει θεραπεία, διάφορα εξανθήματα, ενώ οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αρθραλγίες, βρογχόσπασμο, κακουχία, συμπτώματα προσομοιάζοντα με γρίππη, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο²³⁻²⁷ και σε μεμονωμένα περιστατικά υπερασβεστιαϊμία,²⁷⁻³³ υπερασβεστιουρία,^{32,34} δερματίτιδα εξ επαφής,³⁵⁻⁴⁰ επιδείνωση γενικευμένης φλυκταινώδους ψωρίασης,³⁷ φωτοευαισθησία^{32,41-43} και κεφαλαλγία σχετιζόμενη με τη χρήση του φαρμάκου. Στον άνθρωπο υπάρχει πιθανότητα διαταραχές της ομοιόστασης του ασβεστίου κυρίως σε ασθενείς που υπερβαίνουν τη συνολική μέγιστη δόση των 100 gr την εβδομάδα. έχουν ιστορικό νεφρολιθίασης, παρουσιάζουν σημεία τοξικότητας από βιταμίνη D ή πάσχουν από υπερασβεστιαϊμία.⁴⁴⁻⁴⁶

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Βασική και επίσημη ένδειξη χρήσης της καλσιποτριόλης αποτελεί η ψωρίαση. Όμως, σήμερα η καλσιποτριόλη δοκιμάζεται σε πλήθος άλλων νοσημάτων πέραν της ψωρίασης⁴⁷ με αρκετά καλά αποτελέσματα (Πίνακας 2). Πολλές κλινικές μελέτες και παρουσιάσεις μεμονωμένων περιστατικών έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια με αντικείμενο τη χρήση της καλσιποτριόλης στα νοσήματα αυτά.

Συνεχής ακροδερματίτιδα του Hallopeau

Πρόκειται για σπάνια και δυσίατη μορφή φλυ-

Δερματολογικές εφαρμογές της καλσιποτριόλης εκτός της ψωρίασης.

Νόσημα	Εμπειρία	Αποτελέσματα
Συνεχής ακροδερματίτιδα του Hallopeau	Μικρή	Αντιφατικά
Ερυθρά ιόνθιος πιτυρίαση	Μικρή	Ικανοποιητικά
Σύνδρομο Reiter	Μικρή	Ικανοποιητικά
Παρατριμματική κοκκώδης παρακεράτωση	Μικρή	Ικανοποιητικά
Νόσος Hailey-Hailey	Μέτρια	Ικανοποιητικά
Εκζεμα-Δερματίτιδα	Μέτρια	Ικανοποιητικά
Οζώδης κνήφη	Μέτρια	Ικανοποιητικά
Διαβρωτική φλυκταινώδης δερματίτιδα τριχωτού κεφαλής	Μικρή	Ικανοποιητικά
Νόσος του Grover	Μικρή	Ικανοποιητικά
Ομαλός λειχήνας	Μέτρια	Αντιφατικά
Χρόνια λεικνοειδής υπερκεράτωση	Μικρή	Ικανοποιητικά
Δακτυλιοειδές φυγόκεντρο ερύθημα	Μικρή	Ικανοποιητικά
Νοσήματα κερατινοποίησης	Μέτρια	Ικανοποιητικά
Περιγεγραμμένη παλαμιαία υποκεράτωση	Μικρή	Ικανοποιητικά
Μελανίζουσα ακάνθωση	Μικρή	Ικανοποιητικά
Υπερκεράτωση θηλής και άλω μαστού	Μικρή	Ικανοποιητικά
Νόσος Gougerot-Carteaud	Μικρή	Ικανοποιητικά
Λεύκη	Μεγάλη	Αντιφατικά
Εντοπισμένη σκληροδερμία	Μέτρια	Ικανοποιητικά
Σκληρός και ατροφικός λειχήνας	Μικρή	Ικανοποιητικά
Αμυλοειδικός λειχήνας	Μέτρια	Ικανοποιητικά
Κοινές μυρμηκίες	Μικρή	Ικανοποιητικά
Σμηγματορροϊκές υπερκερατώσεις	Μέτρια	Αντιφατικά
Καρκίνος δέρματος	Μικρή	Πενιχρά
Γυροειδής αλωπεκία	Μέτρια	Αρνητικά
Κοινή ακμή	Μικρή	Αρνητικά

κταινώδους ψωρίασης των άκρων με προσβολή των ονύχων. Η καλσιποτριόλη έχει χορηγηθεί μόνη της αλλά και σε συνδυασμό με ετρετινάτη ή κυκλοσπορίνη σε μεμονωμένα περιστατικά και μικρές σειρές. Τα αρχικά αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά για να αμφισβητηθούν στη συνέχεια από άλλους συγγραφείς.^{48,49}

Σύνδρομο Reiter

Σε ασθενή 47 ετών με υποτροπιάζον σύνδρομο Reiter που παρουσίαζε φλύκταινες και υπερκερατωσικές πλάκες στις παλάμες, τα πέλματα και τη βάλανο, χορηγήθηκε τοπικά καλσιποτριόλη σε συνδυασμό με δοξουκυκλίνη από το στόμα (100 mg δύο φορές την ημέρα) για 14 ημέρες. Τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητικά.⁵⁰

Ερυθρά ιόνθιος πιτυρίαση

Ένα 12χρονο αγόρι με εντοπισμένη νεανική ερυθρά ιόνθιο πιτυρίαση υποβλήθηκε σε θεραπεία με αλοιφή καλσιποτριόλης 50mg/g δύο φορές την ημέρα. Σε ένα μήνα είχε σημαντική βελτίωση, ενώ σε δύο μήνες οι βλάβες είχαν πλήρως υποχωρήσει καταλείποντας μια υπολειμματική υπερμελάγχρωση. Άνδρας 51 ετών με ιστορικό 37 χρόνων νεανικής ερυθράς ιονθίου πιτυρίασης, υποβλήθηκε σε θεραπεία με αλοιφή καλσιποτριόλης 50mg/g δύο φορές την ημέρα, 5 φορές την εβδομάδα. Πέντε εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας υπήρχαν μόνο λίγες υπολειμματικές βλάβες. Ο ασθενής διέκοψε την θεραπεία λόγω προσβολής του από έρπητα ζωστήρα. Επίσης ένας τρίτος ασθενής 81 ετών με άτυπη μορφή ενπλίκων της ερυθράς ιονθίου πιτυρίασης, έλαβε

για 10 μήνες αλοιφή καλσιποτριόλης 50 μg/g και παρουσίασε σημαντική βελτίωση.⁵¹

Νόσος Hailey Hailey

Άνδρας 57 ετών με ιστορικό νόσου Hailey-Hailey από ηλικίας 7 ετών, έλαβε αγωγή με αλοιφή καλσιποτριόλης 3μg/g δύο φορές την ημέρα για ένα μήνα με πολύ καλά αποτελέσματα. Σε επανέλεγχο 3 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας ο ασθενής βρισκόταν σε ύφεση. Προηγούμενη αγωγή με συστηματική χορήγηση φλουκλοξακιλλίνης και τοπική εφαρμογή ισχυρών τοπικών κορτικοστεροειδών είχε αποτύχει.⁵²

Παρατριμματική κοκκώδης παρακεράτωση

Η σπάνια αυτή δερματοπάθεια χαρακτηρίζεται κλινικά από ερυθρές ή υπερχρωματικές βλατίδες και πλάκες που συχνά συνοδεύονται από κνησμό και εντοπίζονται στις παρατριμματικές περιοχές. Αιτιοπαθογενετικά πιθανολογείται διαταραχή της κερατινοποίησης (αδυναμία μετατροπής της προφίλαγκρίνης σε φιλαγκρίνη). Κύριο ιστολογικό στοιχείο της νόσου είναι η παρακεράτωση με κοκκώδη εμφάνιση των κερατινοκυττάρων. Το υγρό περιβάλλον της περιοχής και ο μηχανικός τραυματισμός θεωρούνται εκλυτικοί παράγοντες της νόσου. Σε άνδρα 70 ετών με παρατριμματική κοκκώδη παρακεράτωση των μασχαλών η καλσιποτριόλη συγκρίθηκε με γαλακτικό αμμώνιο.⁵³ Και οι δύο θεραπείες αποδείχθηκαν επιτυχείς, αλλά η καλσιποτριόλη φάνηκε να αποδίδει γρηγορότερα. Μετά από παρακολούθηση επί 9 μήνες δεν παρατηρήθηκε υποτροπή σε καμμία από τις δύο θεραπείες.

Έκζεμα - Δερματίτιδα

Σε ανοικτή μελέτη, 5 ασθενείς που έπασχαν από υπερκερατωσικό έκζεμα παλαμών-πελμάτων, έλαβαν αγωγή με αλοιφή καλσιποτριόλης 50 μg/g. Στους 4 από αυτούς οι βλάβες εξαφανίστηκαν μετά από αγωγή 2-8 εβδομάδων, ενώ σε 1 ασθενή βελτιώθηκαν σημαντικά μετά από 7 εβδομάδες θεραπείας.⁵⁴

Σε δεύτερη μελέτη, 25 ασθενείς με υπερκερατωσικές βλάβες παλαμών-πελμάτων, αγκώνων και κάτω άκρων, έλαβαν αγωγή με αλοιφή καλσιποτριόλης δύο φορές ημερησίως για 3 εβδομάδες και στη συνέχεια με αλοιφή καλσιποτριόλης-διπροπονικής βηταμεθαζόνης μία φορά ημερησίως για 5 εβδομάδες. Οι ασθενείς εμφάνισαν γρήγορα, σημαντική κλινική βελτίωση.⁵⁵ Η καλσιποτριόλη χορηγήθηκε τοπικά σε 10 ασθενείς με σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, σε 5

με τη μορφή κρέμας και σε 5 με τη μορφή διαλύματος. Μέγιστη βελτίωση ή πλήρης κάθαρση παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς μετά 15 ημέρες εφαρμογής.⁵⁶

Η ανοσορυθμιστική δράση της καλσιποτριόλης έχει αξιολογηθεί in vivo με μέτρηση της εξ επαφής υπερευαισθησίας μετά από εφαρμογή στο δέρμα DNCB. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μείωση της εξ επαφής υπερευαισθησίας όμοια με αυτή μιας υποερυθηματογόνου UV δόσης.⁵⁷

Οζώδης κνήφη

Σε μία διπλή-τυφλή μελέτη συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της αλοιφής καλσιποτριόλης 50μg/g δύο φορές την ημέρα έναντι αλοιφής βαλεριανικής βηταμεθαζόνης 1mg/g δύο φορές την ημέρα στην οζώδη κνήφη. Μείωση του συνολικού αριθμού των οζιδίων επιτεύχθηκε στην ομάδα της καλσιποτριόλης σε 2 εβδομάδες, ενώ στην ομάδα της βαλεριανικής βηταμεθαζόνης σε 8 εβδομάδες. Μείωση του μεγέθους των οζιδίων επιτεύχθηκε στις 2 εβδομάδες και για τις δύο θεραπείες, αλλά η καλσιποτριόλη ήταν πιο αποτελεσματική στις 4 και στις 8 εβδομάδες. Μετά από τις 8 εβδομάδες θεραπείας η μείωση του συνολικού αριθμού και του μεγέθους των οζιδίων στην ομάδα της καλσιποτριόλης ήταν 49% και 56%, ενώ στην βαλεριανική βηταμεθαζόνη 18% και 25% αντίστοιχα.⁵⁸

Διαβρωτική φλυκταινώδης δερματοπάθεια τριχωτού κεφαλής

Πρόκειται για σπάνια και δυσίατη δερματοπάθεια των ενθλίκων που οφείλεται σε μη ειδική φλεγμονώδη αντίδραση του γηρασμένου δέρματος σε μηχανικό ερεθισμό. Σε γυναίκα 95 ετών με ιστορικό της νόσου από 2ετίας που εφαρμόστηκε κρέμα καλσιποτριόλης 50μg/g δύο φορές την ημέρα, παρατηρήθηκε κλινική ίαση μετά από δύο μήνες συνεχούς θεραπείας, ενώ προηγούμενη χορήγηση αντιβιοτικών και κορτικοστεροειδών τοπικά και συστηματικά είχε αποτύχει.⁵⁹

Νόσος Grover

Ασθενής 84 ετών με πολλαπλές κνησιμώδεις, εφελκιδωποιημένες βλατίδες μεγέθους 2-4 mm στο θώρακα, τους ώμους και το ανώτερο τμήμα της ράχης, τέθηκε σε θεραπεία με αλοιφή καλσιποτριόλης 50μg/g δύο φορές την ημέρα. Στο τέλος της 3ης ε-

βδομάδας θεραπείας ο ασθενής παρουσίασε σαφή κλινική βελτίωση και μικροσκοπικά μείωση των ακανθολυτικών, δυσκερατωσικών και υπερκερατωσικών βλαβών.⁶⁰ Πλήρη κάθαρση των βλαβών παρουσίασε επίσης ασθενής 50 ετών με ιστορικό της νόσου από 13 μηνών μετά από εφαρμογή αλοιφής καλσιποτριόλης σε συνδυασμό με αλοιφή βηταμεθαζόνης για 1 μήνα.⁶¹

Ομαλός λειχήνας

Σε τυχαίοποιημένη μελέτη συγκρίθηκε η επίδραση της αλοιφής καλσιποτριόλης 50 μg/g έναντι αλοιφής βαλεριανικής βηταμεθαζόνης 0,1% δύο φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες. Μελετήθηκαν τα αποτελέσματα όσον αφορά το πάχος, τη χροιά, τον κνησμό και τέλος την ίαση των βλαβών. Καμία εκ των θεραπειών δε φάνηκε να υπερτερεί ή να επηρεάζει ιδιαίτερα την πορεία της νόσου.⁶² Αντίθετα, σε ανοιχτή μελέτη 18 ατόμων με ιστολογικά τεκμηριωμένο ομαλό λειχήνα, η χρήση αλοιφής καλσιποτριόλης οδήγησε σε κλινική βελτίωση το 56,25% των ασθενών μέσα σε 3 μήνες.⁶³

Δακτυλιοειδές φυγόκεντρο ερύθημα

Σε γυναίκα 73 ετών με δακτυλιοειδές φυγόκεντρο ερύθημα ανθεκτικό σε θεραπεία με τοπικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή, αντιμυκητιασικά και ψωραλένια με υπεριώδη ακτινοβολία Α, δοκιμάστηκε αλοιφή καλσιποτριόλης. Μετά από τρίμηνη θεραπεία οι βλάβες εξαφανίστηκαν και δεν υποτροπίασαν κατά την 6μηνη περίοδο παρακολούθησης.⁶⁴

Νοσήματα κερατινοποίησης

Πρόκειται για μια ετερογενή ομάδα γενετικά καθορισμένων νοσημάτων με κοινό χαρακτηριστικό τη διαταραχή της κερατινοποίησης. Σε δύο τυχαίοποιημένες τυφλές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί και περιλαμβάνουν αντίστοιχα 6 και 67 ασθενείς με διάφορες συγγενείς διαταραχές της κερατινοποίησης, συγκρίθηκε με placebo αλοιφή καλσιποτριόλης 50 mg/g δύο φορές την ημέρα για περίοδο 12 εβδομάδων. Στο τέλος της θεραπείας στην ομάδα της καλσιποτριόλης παρατηρήθηκε ποικίλου βαθμού κλινική βελτίωση στην πλειονότητα των ασθενών και στις δύο ομάδες. Οκτώ από τους 12 ασθενείς με νόσο Darrier διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ερεθισμού ή επειδείνωσης.^{65,66}

Μικρότερες σειρές ασθενών ή και μεμονωμένες

περιπτώσεις επίσης προτείνουν την αποτελεσματικότητα της καλσιποτριόλης τοπικά στη θεραπεία νοσημάτων κερατινοποίησης⁶⁷⁻⁷⁴ (Πίνακας 3).

Περιγεγραμμένη παλαμοπελματιαία υποκεράτωση

Πρόκειται για μια πρόσφατα περιγραφείσα δερματοπάθεια των μεσπλικών ή υπερπλικών γυναικών που χαρακτηρίζεται κλινικά από μονήρεις περιοχές εμβυθισμένου δέρματος σε παλάμες ή πέλματα και ιστολογικά από σημαντική λέπτυνση της κερατίνης και της κοκκώδους στιβάδας της επιδερμίδας. Θεωρείται εντοπισμένη διαταραχή της κερατινοποίησης, πιθανόν από ανώμαλο κλώνο κερατινοκυττάρων. Παρατεταμένη τοπική χορήγηση καλσιποτριόλης 2 φορές την ημέρα οδήγησε βαθμιαία σε σημαντική κλινική και ιστοπαθολογική βελτίωση παλαμιαίας βλάβης σε γυναίκα 69 ετών που παρέμενε σταθερή για 30 χρόνια παρά τις διάφορες θεραπευτικές προσπάθειες.⁷⁵

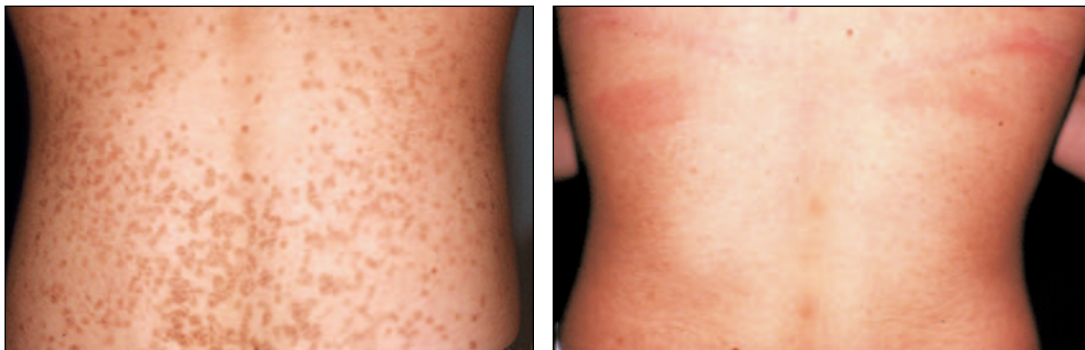
Μελανίζουσα ακάνθωση

Η μελανίζουσα ακάνθωση χαρακτηρίζεται από διάχυτη πάχυνση του δέρματος και υπερμελάγχρωση ιδιαίτερα στις πτυχές και συνδέεται με γενετικούς, ενδοκρινικούς παράγοντες, παχυσαρκία, κακοήθεια κ.ά.. Σε δύο περιστατικά στα οποία χορηγήθηκε η κρέμα καλσιποτριόλης 50 μg/g δύο φορές την ημέρα τα αποτελέσματα ήταν πολύ ενθαρρυντικά^{76,77} (Εικόνα 1). Η υπερκεράτωση της θηλής και της άλω του μαστού είναι μια σπάνια δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από μυρμηκιώδη πάχυνση της θηλής και

Πίνακας 3

Αποτελεσματική χρήση της καλσιποτριόλης σε νοσήματα με διαταραγμένη τη διαδικασία κερατινοποίησης

- Κοινή ιχθύαση
- Χ-συνδεδεμένη ιχθύαση
- Φυλλώδης ιχθύαση
- Πομφολυγώδης ιχθύαση του Brock
- Σύνδρομο Sjogren-Larson
- Επιδερμολυτική παλαμοπελματιαία κερατοδερματοπάθεια (v. Vorner)
- Συκτική παλαμοπελματιαία κερατοδερματοπάθεια
- Διάχυτη επιπολής ακτινική ποροκεράτωση
- Ερυθρά ιόνθιος πιτυρίαση
- Φλεγμονώδης γραμμοειδής μυρμηκιώδης επιδερμидικός σπίλος (ILVEN)
- Φαγεσωρικός σπίλος



Εικόνα 1 – Σύνδρομο Gougerot-Carteaud πριν και 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία με καλσιποτριόλη.

της θηλαίας άλω του μαστού και μπορεί να συνυπάρχει με μελανίζουσα ακάνθωση. Σε μεμονωμένα περιστατικά της νόσου που δοκιμάσθηκε η καλσιποτριόλη τοπικά τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά με υποχώρηση των βλαβών εντός 1-3 μηνών.^{78,79}

Σύνδρομο Gougerot-Carteaud

Σπάνια δερματοπάθεια με ελαφρά υπερκερατωσικές γκρι-καφέ βλατίδες που συρρέουν κεντρικά σε πλάκες και σχηματίζουν περιφερικά δίκτυο στο θώρακα και τη ράχη. Σε αρκετά μεμονωμένα περιστατικά που χορηγήθηκε τοπικά καλσιποτριόλη τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά χωρίς να εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση του φαρμάκου (Εικόνα 2).⁸⁰⁻⁸²

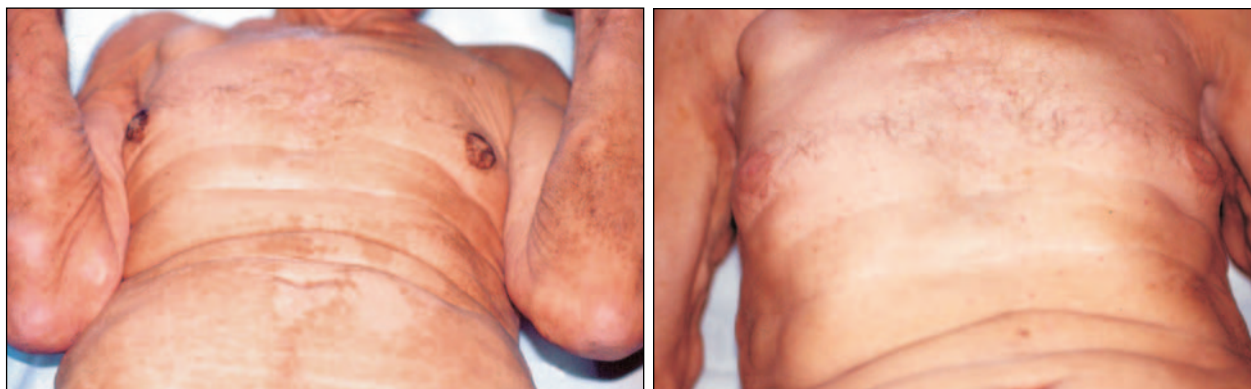
Λεύκη

Πολλαπλές αναφορές έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια σχετικά με τη χρήση της καλσιποτριόλης στη θεραπεία της λεύκης. Έχει εφαρμοσθεί τοπικά ως μονοθεραπεία, αλλά και σε συνδυασμό με κορτικο-

στεροειδή με υψηλά ποσοστά επαναχρωματισμού των βλαβών. Επίσης, έχει συνδυαστεί τόσο με PUVA όσο και με στενής δέσμης UVB.⁸³⁻⁹¹ Τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά, ενώ μειώθηκε η απαιτούμενη συνολική δόση ακτινοβολίας. Η αποτελεσματικότητα της καλσιποτριόλης στη λεύκη έχει αμφισβητηθεί από άλλους συγγραφείς. Ο ακριβής τρόπος δράσης της καλσιποτριόλης στη λεύκη δεν είναι καλά γνωστός. Ερευνητές υποστηρίζουν ότι η καλσιποτριόλη μπορεί να ενεργοποιήσει τους υποδοχείς της 1,25 διυδροξυ-βιταμίνης D₃ των μελανοκυττάρων και να αποκαταστήσει την παθολογική μεταφορά ασβεστίου στα μελανοκύτταρα που πάσχουν από λεύκη. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η βιταμίνη D, αυξάνει τη δραστηριότητα της τυροσινάσης και την παραγωγή μελανίνης. Επιπλέον οι ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες της βιταμίνης D φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ευνοϊκή της επίδραση σε μία αυτοάνοση δερματοπάθεια, όπως θεωρείται η λεύκη.

Εντοπισμένη σκληροδερμία

Η καλσιποτριόλη τοπικά έχει δοκιμασθεί σε διά-



Εικόνα 2 – Μελανίζουσα ακάνθωση πριν και 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία με καλσιποτριόλη.

φορες μορφές εντοπισμένης σκληροδερμίας (σκληροδερμία κατά πλάκας, γραμμοειδής σκληροδερμία, σκληροδερμία υπό μορφή χηλοειδών), είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με κρέμα PUVA. Βελτίωση παρατηρήθηκε στο σύνολο σχεδόν των περιπτώσεων πλην μιας περίπτωσης χηλοειδικής σκληροδερμίας.⁹²⁻⁹⁵ Πιθανοί μηχανισμοί δράσης της καλσιποτριόλης θεωρούνται η αναστολή του πολλαπλασιασμού των ινοβλαστών, η αναστολή της σύνθεσης κολλαγόνου και ινονεκτίνης και η μείωση του αριθμού και της δραστηριότητας των T-λεμφοκυττάρων στις δερματικές βλάβες.

Σκληρός και ατροφικός λειχήνας

Πρόκειται για σπάνια δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται με λευκές πορσελανώδεις σκληρές ή ατροφικές πλάκες στην πρωκτογεννητική περιοχή ή στο υπόλοιπο σώμα. Έχει κοινά κλινικά και ιστοπαθολογικά στοιχεία με την εντοπισμένη σκληροδερμία.

Η αλοιφή καλσιποτριόλης 50μg/g εφαρμόστηκε σε δύο ασθενείς, δύο φορές ημερησίως με πολύ καλά αποτελέσματα.^{96,97}

Αμυλοειδικός λειχήνας

Ο αμυλοειδικός λειχήνας είναι μια χρόνια κνησώδης δερματοπάθεια που πιθανά οφείλεται σε αυξημένη αποικοδόμηση των ινιδίων της κερατίνης και χαρακτηρίζεται από πολυάριθμες υπερκερατωσικές, υπερχρωματικές βλατίδες σε μηρούς και εκτατικές επιφάνειες βραχιόνων. Σε μία συγκριτική μελέτη αλοιφής καλσιποτριόλης 50 μg/g έναντι αλοιφής βηταμεθαζόνης 0,1%, σε 16 ασθενείς, παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση και με τα δύο φάρμακα, ενώ ο ερεθισμός ήταν μικρότερος με τη βηταμεθαζόνη.⁹⁸

Κοινές μυρμηκίες

Η κρέμα καλσιποτριόλης φαίνεται να έχει θέση στη θεραπεία των μυρμηκίων, αφού παρουσιάζει καλά αποτελέσματα σε δύσκολες περιπτώσεις όπως αυτές των υποτροπιάζουσων μυρμηκίων ανοσοκατεσταλμένων ασθενών, αλλά και σε γιγαντιαίες μυρμηκίες.⁹⁹

Σμηγματορροϊκές υπερκερατώσεις

Σε μία μελέτη 15 ασθενών, όπου εφαρμόστηκαν

τοπικά αλοιφή καλσιποτριόλης 0,005% ή κρέμας ταζαροτένης 0,1% ή κρέμας ιμικουιμόδης 5% μία φορά ημερησίως συγκριτικά με την κλασική θεραπεία της κρυοχειρουργικής τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά.¹⁰⁰

Σε μία δεύτερη μελέτη 116 ασθενών, όπου εφαρμόστηκαν τοπικά ανάλογα βιταμίνης D (καλσιποτριόλη, τακαλιτόλη και μαξακαλιτόλη) 1-2 φορές ημερησίως, παρατηρήθηκε κλινική ανταπόκριση στο 76,7% (40-80% μείωση του όγκου) σε 7,3 μήνες, χωρίς ύπαρξη φλεγμονής. Επίσης βελτιώθηκε η ποιότητα ζωής των ασθενών.¹⁰¹

Νεοπλασία

Τα ανάλογα της βιταμίνης D έχουν αντινεοπλασματικές ιδιότητες, που συνίστανται στη μείωση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, τη διέγερση της κυτταρικής διαφοροποίησης, την αύξηση της απόπτωσης, την αναστολή της αγγειογένεσης και την ανοσοτροποποιητική τους δράση. Η αναστολή του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων σχετίζεται με τη σύνδεσή της βιταμίνης D με τους ειδικούς πυρηνικούς υποδοχείς VDR. Πολλά είδη καρκινικών κυττάρων εκφράζουν αυτούς τους υποδοχείς (μαστός, παχύ έντερο, πνεύμονας, μελανοκύτταρα). Υψηλό επίπεδο έκφρασης των υποδοχέων αυτών φαίνεται να συνδυάζεται με ευνοϊκότερη σταδιοποίηση (καθόλου ή λίγες μεταστάσεις).¹⁰² Η αυξημένη απόπτωση αποδίδεται στην ενεργοποίηση της υδρόλυσης της σφιγγομυελίνης, στην δημιουργία κεραμιδίων ή στη μειωμένη έκφραση της bcl-2 πρωτεΐνης.^{103,104}

Ως μονοθεραπεία η καλσιποτριόλη τοπικά έχει επιτυχώς χρησιμοποιηθεί σε μία περίπτωση δερματικού T λεμφώματος,¹⁰⁵ αλλά το αποτέλεσμα αυτό δεν έχει επιβεβαιωθεί από άλλους ερευνητές.¹⁰⁶ Αντίθετα σε συνδυασμό με ρετινοειδή φαίνεται να έχει καλά αποτελέσματα. Σε χαμηλής διαφοροποίησης δερματικό T λέμφωμα με εκτεταμένες βλάβες, καλσιποτριόλη 0,5 μg και ασιτρετίνη 10mg ημερησίως per os οδήγησαν σε πλήρη ίαση.¹⁰⁶ Σε 11 ασθενείς με δερματικό καρκίνο ή προκαρκινικές δερματικές βλάβες καλσιποτριόλη 0.5-1,0 μg και ισοτρετινοΐνη 0.4-0.5mg/kg ημερησίως per os, οδήγησαν σε μείωση του μεγέθους τους κατά 50-85%. Δύο ασθενείς παρουσίασαν ίαση σε 16 μήνες. Σε μία περίπτωση δερματικού καρκίνου που κατελάμβανε το ήμισυ του προσώπου το μέγεθος της όγκου μειώθηκε τόσο που η βλάβη έγινε χειρουργήσιμη.¹⁰⁷ Σε δύο μελέτες που περιγράφουν την τοπική εφαρμογή καλσιποτριόλης

σε δερματικές μεταστάσεις καρκίνου του μαστού (19 και 15 ασθενείς αντίστοιχα) τα αποτελέσματα ήταν πενιχρά (3 από τους 19 ασθενείς παρουσίασαν 50% μείωση της διαμέτρου των όγκων) έως απογοητευτικά (καμία ανταπόκριση δεν παρατηρήθηκε στους 15 ασθενείς της δεύτερης μελέτης).^{108,109}

Άλλα νοσήματα

Ο κατάλογος των νοσημάτων στα οποία δυνητικά θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί η καλσιποτριόλη διευρύνεται συνεχώς με την προσθήκη νέων στοιχείων που αφορούν τους μηχανισμούς δράσης της, αλλά και την αύξηση της εμπειρίας των δερματολόγων από τη χρήση της. Τα αποτελέσματα βεβαίως δεν είναι πάντα ικανοποιητικά με αρκετές περιπτώσεις κλινικής αποτυχίας.¹¹⁰

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η καλσιποτριόλη τοπικά αποτελεί μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση δύσκολων δερματολογικών προβλημάτων πέραν της ψωρίασης και αξίζει να δοκιμαστεί περισσότερο. Για την τεκμηρίωση της δράσης της απαιτούνται διπλές-τυφλές μελέτες ή μεγάλες σειρές ασθενών. Η συνδυασμένη εφαρμογή καλσιποτριόλης και διπροπιονικής βηταμεθαζόμενης αποτελεί μια νέα προοπτική που αυξάνει την αποτελεσματικότητα και αναμένεται να διευρύνει το θεραπευτικό φάσμα του φαρμάκου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hansen CM, Mathiasen IS, Binderup L. The anti-proliferative and differentiation-inducing effects of vitamin D analogs are not determined by the binding affinity for the vitamin D receptor alone. *J Invest Dermatol (Symp Proc)* 1996; 1: 44-8.
2. Berg JP, Liane KM, Bjorhovde SB, et al. Vitamin D receptor binding and biological effects of cholecalciferol analogues in rat thyroid cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 50: 145-50.
3. Binderup L. Comparison of calcipotriol with selected metabolites and analogues of vitamin D3: effects on cell growth regulation in vitro and calcium metabolism in vivo. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72: 240-4.
4. Binderup L, Bramm E. Effects of a novel vitamin D analogue MC 903 on cell proliferation and differentiation in vitro and on calcium metabolism in vivo. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 889-95.

5. Lea AP, Goa KI. Calcipotriol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of psoriasis. *Clin Immunother* 1996; 5: 230-48.
6. Bouillon R, Allewaert K, Xiang DZ, et al. Vitamin D analogs with low affinity for the vitamin D binding protein: enhanced in vitro and decreased in vivo activity. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1051-7.
7. Azuma J, Hamaguchi T, Iwasa M, et al. Study on safety and pharmacokinetics of MC903 ointment in normal volunteers: phase I study. *Rinsho Iyaku* 1995; 11: 2341-66.
8. Delaney C, Liao W, Cohen M., et al. Percutaneous absorption of calcipotriene (calcipotriol) in normal volunteers and psoriatic patients after a single dose of 3H-calcipotriene and in psoriatic patients after a single dose of 3H-calcipotriene following multiple dose treatment with non-radiolabeled calcipotriene 0.005% ointment (abstract). *J Invest Dermatol* 1996; 11: 112.
9. Yoshikawa K, Nomura M, Higashiyama M, et al. Clinical pharmacological study on MC903 ointment: pharmacokinetic investigation in patients with psoriasis vulgaris. *Rinsho Iyaku* 1995; 11: 2379-89.
10. Kissmeyer A-M, Binderup L, Calcipotriol (MC903): pharmacokinetics in rats and biological activities of metabolites. *Biochem Pharmacol* 1991; 41: 1601-6.
11. Sorensen H, Binderup L, Calverley MJ, et al. In vitro metabolism of calcipotriol (MC903), a vitamin D analogue. *Biochem Pharmacol* 1990; 39: 391-3.
12. Masuda S, Strugnell S, Calverley MJ, et al. In vitro metabolism of the anti-psoriatic vitamin D analog, calcipotriol, in two cultured human keratinocyte models. *J Biol Chem* 1994; 269: 4794-803.
13. Mozzanica N, Cattaneo A, Schmitt E, et al. Topical calcipotriol for psoriasis: an immunohistologic study. *Acta Derm Venereol* 1994; 186 (Suppl.): 171-2.
14. Kang S, Yi S, Griffiths CE, et al. Calcipotriene-induced improvement in psoriasis is associated with reduced interleukin-8 and increased interleukin-10 levels within lesions. *Br J Dermatol* 1998; 138: 77-83.
15. Cagnoni ML, Ghersetich I, Lotti T, et al. Treatment of psoriasis vulgaris with topical calcipotriol: is the clinical improvement of lesional skin related to a down-regulation of some cell adhesion molecules. *Acta Derm Venereol* 1994 (Suppl.) 186: 55-7.
16. Berth-Jones J, Fletcher A, Hutchinson PE. Epidermal cytokeratin and immunocyte responses during treatment of psoriasis with calcipotriol and betamethasone valerate. *Br J Dermatol* 1992; 126: 356-61.
17. Michel G, Gailis A, Jarzebska-Deussen B, et al. 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ and calcipotriol induce IL-10 receptor gene expression in human epidermal cells. *Inflamm Res* 1997; 46: 32-4.
18. Muller K, Svenson M, Bendtzen K. 1α,25 dihydroxyvitamin D₃ and a novel vitamin D analogue MC 903 are potent inhibitors of human interleukin 1 in vitro. *Immunol Lett* 1988; 17: 361-6.
19. Muller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Immunol Lett* 1991; 28: 115-20.

20. Kemeny L, Kenderessy AS, Olasz E, et al. The interleukin-8 receptor of potential target for antipsoriatic therapy? *Eur J Pharmacol* 1994; 258: 269-72.
21. Murdoch D, Clissold SP. Calcipotriol: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in psoriasis vulgaris. *Drugs* 1992; 43: 415-29.
22. Highton A, Quell J. Calcipotriene ointment 0.005% for psoriasis: a safety and efficacy study. Calcipotriene Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 67-72.
23. Bruce S, Epinette WW, Funicella T, et al. Comparative study of calcipotriene (MC903) ointment and fluocinonide ointment in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 755-9.
24. Cunliffe WJ, Berth-Jones J, Claudy A, et al. Comparative study of calcipotriol (MC903) ointment and betamethasone 17-valerate ointment in patients with psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 736-43.
25. Berth-Jones J, Chu AC, Dodd WA, et al. A multicentre, parallel-group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 266-71.
26. Katz HI. Combined topical calcipotriene ointment 0.005% and various systemic therapies in the treatment of plaque-type psoriasis vulgaris: review of the literature and results of a survey sent to 100 dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: S62-8.
27. Russell S, Young MJ. Hypercalcaemia during treatment of psoriasis with calcipotriol. *Br J Dermatol* 1999; 130: 795.
28. Hardman K, Heath A, Nelson HM. Hypercalcaemia associated with calcipotriol (Dovonex) treatment. *BMJ* 1993; 306: 896.
29. Kragballe K. Safety aspects of calcipotriol. *Acta Dermatol Venereol* 1994; 186 (Suppl.): 44.
30. Dwyer C, Chapman RS. Calcipotriol and hypercalcaemia. *Lancet* 1991; 338: 764-5.
31. Hoeck HC, Laurberg G, Laurberg P. Hypercalcaemic crisis after excessive topical use of a vitamin D derivative. *J Intern Med* 1994; 235: 281-2.
32. Dovonex ointment (calcipotriol). *Curr Probl Pharmacovig* 1994; 20: 3.
33. Calcipotriol ointment for plaque psoriasis. *Drug Ther Bull* 1992; 30: 17-8.
34. McKenna K, Burrows D. Hypercalciuria and topical calcipotriol therapy. *Br J Dermatol* 1994; 131: 588.
35. Bruynzeel DP, Hol CW, Nieboer C. Allergic contact dermatitis to calcipotriol. *Br J Dermatol* 1992; 127: 66.
36. Yip J, Goodfield M. Contact dermatitis from MC 903, a topical vitamin D3 analogue. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 139.
37. De Groot AC. Contact allergy to calcipotriol. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 24-3.
38. Steinkjer B. Contact dermatitis from calcipotriol. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 122.
39. Serup J, Fullerton A, Vejlstrop E, et al. Suspected allergy to topical D-vitamin (calcipotriol), guidance to patch testing. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996; 7 (Suppl. 2): 110.
40. Frosch PJ, Rustemeyer T. Contact allergy to calcipotriol does exist. Report of an unequivocal case and review of the literature. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 66-71.
41. McKenna KE, Stern RS. Photosensitivity associated with combined UV-B and calcipotriene therapy. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1305-7.
42. Kokelj F, Lavaroni G, Perkan V, et al. Hyperpigmentation due to calcipotriol (MC 903) plus heliotherapy in psoriatic patients: three case reports. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 307-9.
43. Glaser R, Rowert J, Mrowietz U. Hyperpigmentation due to topical calcipotriol and photochemotherapy in two psoriatic patients. *Br J Dermatol* 1998; 139: 148-51.
44. Berth-Jones J, Bourke JF, Iqbal SJ, et al. Urine calcium excretion during treatment of psoriasis with topical calcipotriol. *Br J Dermatol* 1993; 129: 311-4.
45. Bourke JF, Mumford R, Whitaker P, et al. the effect of topical calcipotriol on systemic calcium homeostasis in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 929-34.
46. American Society of Hospital Pharmacists. Calcipotriene. In: McEvoy GK, editor, AHFS Drug Information, Bethesda (MO): Datapharma Publication Limited 2000: 3253.
47. Pearce DJ, Camacho F, Balkrishnan R, et al. Trends in on and off label calcipotriene use. *J Dermatol Treat* 2006; 17: 308-13.
48. Emtestam L, Weden U. Successful treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau using topical calcipotriol. *Br J Dermatol* 1996; 135: 644-6.
49. Kokelj F, Plozzer C, Trevisan G. Uselessness of topical calcipotriol as monotherapy for acrodermatitis continua of Hallopeau. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 153.
50. Korge B, Bonnekoh B. Morbus Reiter. Ansprechen auf calcipotriol. *HGZ Hautth* 1994; 4: 566-8.
51. Van de Kerkhof PCM, Steijlen PM. Topical treatment of pityriasis rubra pilaris with calcipotriol. *Br J Dermatol* 1994; 130: 675-8.
52. Rajpara SM, King CM. Hailey-Hailey disease responsive to topical calcitriol. *Br J Dermatol* 2005; 152: 816-7.
53. Contreras ME, Gottfried LC, Bang RH, et al. Axillary intertriginous granular parakeratosis responsive to topical calcipotriene and ammonium lactate. *Int J Dermatol* 2003; 42: 382-3.
54. Egawa K. Topical vitamin D3 derivatives in treating hyperkeratotic palmoplantar eczema: A report of five patients. *J Dermatol* 2005; 32: 381-6.
55. Chebac CI, Michaelidis M, Dionysiou K, et al. Treatment of cutaneous hyperkeratinization impairments with DaivobetR and DaivoneR. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19 (Suppl 2): 99.
56. Kowalzik L, Schlehaider UK. An open pilot study of topical calcipotriol in seborrhoeic eczema. *J Dermatol Treat* 1998; 9: 49-51.
57. Hanneman K, Scull HM, Cooper KD, et al. Effect of topical vitamin D analog on contact sensitization. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1332-4.
58. Wong SS, Goh CL. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol ointment and betamethasone ointment in the

- treatment of prurigo nodularis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 807.
59. Boffa MJ. Erosive pustular dermatosis of the scalp successfully treated with calcipotriol cream. *Br J Dermatol* 2003; 148: 593-5.
 60. Mota AV, Correia TM, Lopes JM, et al. Successful treatment of Grover's disease with calcipotriol. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 33-35.
 61. Keohane SG, Cork MJ. Treatment of Grover's disease with calcipotriol (Dovonex). *Br J Dermatol* 1995; 132: 832-3.
 62. Theng CT, Tan SH, Goh CL, et al. A randomized controlled trial to compare calcipotriol with betamethasone valerate for the treatment of cutaneous lichen planus. *J Dermatol Treat* 2004; 15: 141-5.
 63. Bayramgurler D, Apaydin R, Biley N. Limited topical calcipotriol in lichen planus treatment: a preliminary study. *J Dermatol Treat* 2002; 13: 129-132.
 64. Gniadecki R. Calcipotriol for erythema annulare centrifugum. *Br J Dermatol* 2002; 146: 317-9.
 65. Kragballe K, Steijlen PM, Ibsen HH, et al. Efficacy, tolerability, and safety of calcipotriol ointment in disorders of keratinization. Results of a randomized double-blind, vehicle-controlled, right-left comparative study. *Arch Dermatol* 1995; 131: 556-560.
 66. Lucker GPH, Van de Kerkhof PCM, et al. Effect of topical calcipotriol on congenital ichthyoses. *Br J Dermatol* 1994; 131: 546-550.
 67. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, et al. Nutritional rickets in ichthyosis and response to calcipotriene. *Pediatrics* 2004; 114: 119-123.
 68. Fernandez-Vozmediano JM, Armario-Hita JC, Gonzalez-Cabrerizo A. Sjogren-Larsson syndrome: treatment with topical calcipotriol. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 179-180.
 69. Bogenrieder T, Landthaler M, Stolz W. Bullous congenital ichthyosiform erythroderma: Safe and effective topical treatment with calcipotriol ointment in a child. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 52-54.
 70. Godic A, Dragos V. Successful treatment of Netherton's syndrome with topical calcipotriol. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 115-7.
 71. Mizuyo Y, Suga Y, Hasegawa T, et al. A case of peeling skin syndrome successfully treated with topical calcipotriol. *J Dermatol* 2006; 33: 430-2.
 72. Gatti S, Carrozzo AM, Orlandi A, et al. Treatment of inflammatory linear verrucous epidermal naevus with calcipotriol. *Br J Dermatol* 1995; 132: 837-9.
 73. Sotiriadis D, Patsatsi A, Lazaridou E, et al. Is inflammatory linear verrucous epidermal naevus a form of linear naevoid psoriasis? *J Eur Acad Dermatol* 2006; 483-4.
 74. Deliduca SB, Kwong PC. Treatment of naevus comedonicus with topical tazarotene and calcipotriene. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 674-6.
 75. Urbina F, Misad C, Gonzalez S. Circumscribed palmar hypokeratosis: clinical evolution and ultrastructural study after prolonged treatment with topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol* 2005; 19: 491-4.
 76. Bohm M, Luger TA, Metzger D. Treatment of mixed type acanthosis nigricans with topical calcipotriol. *Br J Dermatol* 1998; 139: 932-3.
 77. Kontochristopoulos G, Anyfantakis V, Gregoriou S, et al. Topical calcipotriol in the treatment of acanthosis nigricans. *J Dermatol Treat* 2006 (in press).
 78. Bayramgurler D, Bilen N, Apaydin R, et al. Nevroid hyperkeratosis of the nipple and areola: treatment of two patients with topical calcipotriol. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 131-3.
 79. Lee H-W, Chang S-E, Lee M-W. Hyperkeratosis of the nipple associated with acanthosis nigricans: treatment with topical calcipotriol. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 529-30.
 80. Kurksuoglu N, Celebi CR. Confluent and reticulated papillomatosis: response to topical calcipotriol. *Dermatology* 1995; 191: 341-2.
 81. Carrozzo AM, Gatti S, Ferranti G, et al. Calcipotriol treatment of confluent and reticulated papillomatosis (Gougerot-Carteaud syndrome). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14: 131-3.
 82. Tsagrioni E, Gregoriou S, Karanikola V, et al. Mal de Meleda. Coexistence with confluent and reticulated papillomatosis of Gougerot and Carteaud. *Proceedings 11th EADV Congress Prague* 2002; 235-240.
 83. Tzavis LB, Silverberg NB. Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 495-8.
 84. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol* 2006; 20: 269-273.
 85. Ameen M, Exarchou V, Chu AC. Topical calcipotriol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 2001; 145: 476-9.
 86. Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, et al. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 472-5.
 87. Kullavaniyaya P, Lim HW. Topical calcipotriene and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 248-251.
 88. Goktas EO, Aydin F, Senturk N, et al. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol* 2006; 553-7.
 89. Dogra S, Parsad D. Combination of narrowband UV-B and topical calcipotriene in vitiligo. *Arch Dermatol* 2003; 139: 393.
 90. Hartman A, Luzz C, Hamm H, et al. Narrow-band UVB311nm vs. broad-band UVB therapy in combination with topical calcipotriol vs. placebo in vitiligo. *Int J Dermatol* 2005; 736-742.
 91. Ada S, Sahin S, Boztepe G, et al. No additional effect of topical calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 79-83.
 92. Tay YK. Topical calcipotriol ointment in the treatment of morphea. *J Dermatol Treat* 2003; 14: 219-21.

93. Koeper AC, Rozenberg S, Fautrel B. Effectiveness of topical calcipotriol for localized scleroderma. *J Rheumatol* 1999; 261: 239-40.
94. Gambichler T, Kreuter A, Rotterdam P, et al. Linear scleroderma "en coup de sabre" treated with topical calcipotriol and cream psoralen plus ultraviolet A. *J Eur Acad Dermatol* 2003; 17: 601-19.
95. Ling TC, Herrick AL, Andrew SM, et al. Keloidal scleroderma. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 171-3.
96. Kreuter A, Gambichler T, Sauberman K, et al. Extragenital lichen sclerosus successfully treated with topical calcipotriol: evaluation by in vivo confocal laser scanning microscopy. *Br J Dermatol* 2002; 146: 331-3.
97. Gupta S, Saraswat A, Kumar B. Treatment of genital lichen sclerosus with topical calcipotriol. *Int J STD AIDS* 2005; 16: 772-4.
98. Boo-Peng K, Yong-Kwang T, Chee-Leok G. Calcipotriol ointment vs. betamethasone 17-valerate ointment in the treatment of lichen amyloidosis. *Int J Dermatol* 1999; 38, 539-541.
99. Labandeira J, Vaquez-Blanco M, Paredes C, et al. Efficacy of topical calcipotriol in the treatment of a giant viral wart. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 375-6.
100. Herron MD, Bowen AR, Krueger GG. Seborrhic keratoses: A study comparing the standard cryosurgery with topical calcipotriene, topical tazarotene and topical imiquimod. *Int J Dermatol* 2004; 43: 300-2.
101. Mitsuhashi Y, Kawaguchi M, Yutaka H, et al. Topical vitamin D3 is effective in treating senile warts possibly by inducing apoptosis. *J Dermatol* 2005; 32: 420-3.
102. Sandgren M, Danforth L, Plasse TF, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human carcinomas: a pilot study. *Cancer Res* 1991; 51: 2021-2024.
103. Elstner E, Linker-Israeli M, Said J, et al. 20-epi-vitamin D3 analogues: a novel class of potent inhibitors of proliferation and inducers of differentiation of human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1995; 55: 2822-2830.
104. Geilen CC, Bektas M, Wieder T, et al. Increasing intracellular ceramides a possible mechanism underlying the antipsoriatic effect of vitamin D3 and its analogues. *Br J Dermatol* 1996; 135: 836.
105. Scott-Mackie P, Hickish T, Mortimer P, et al. Calcipotriol and regression in T-cell lymphoma of skin. *Lancet* 1993; 342: 172.
106. French LE, Ramelet AA, Saureat JH. Remission of cutaneous T-cell lymphoma with combined calcitriol and acitretin. *Lancet* 1994; 344: 686-7.
107. Skopinska M, Majewski S, Bollarg W, et al. Calcitriol and isotretinoin combined therapy for precancerous skin lesions. *J Dermatol Treat* 1997; 8: 5-10.
108. Bower M, Calston KW, Stein RC, et al. Topical calcipotriol treatment in advanced breast cancer. *Lancet* 1991; 337: 701-2.
109. O' Brien ME, Talbot D, MacLennan K, et al. Inefficacy of calcipotriol in skin metastases from breast cancer. *Lancet* 1993; 342: 994.
110. Berth-Jones J, Hutchinson PE, Alopecia totalis does not respond to the Vitamin D analogue calcipotriol. *J Dermatol Treat* 1991; 293-4.

Αθήνηλογραφία: Κοντοχριστόπουλος Γ.

Νασοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός",

Ι. Δραγούμη 5, 161 21 Καισαριανή, Αθήνα

E-mail: gkontochris@gmail.com

ΕΚΕΙ ΠΟΥ ΚΑΠΟΙΟΙ
ΒΛΕΠΟΥΝ ΔΥΟ ΧΕΡΙΑ

ΕΜΕΙΣ ΒΛΕΠΟΥΜΕ ΤΑ ΒΗΜΑΤΑ
ΓΙΑ ΚΑΛΥΤΕΡΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ
ΣΤΟΝ ΚΑΤΑΛΟΓΟ
ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥΜΕΝΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ



Protopic®

(tacrolimus 0.03%, 0.1% ointment)



BIANEX A.E. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ & ΚΑΛΥΝΤΙΚΩΝ
Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης
ΑΘΗΝΑ: Οδός Τατοΐου 146 71 Ν. Ερυθραία, Τηλ.: 210 8009111
E-Mail: mailbox@vianex.gr
• INTERNET: <http://www.vianex.gr>
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Β. Χατζή 2, Τηλ: 2310 840440

VE5190PROT/6-12/2005

 **astellas**
Leading Light for Life