

CONSIDERAȚII PRIVIND KERATOLITICELE ȘI REDUCTOARELE ÎN TERAPIA TOPICĂ A PSORIAZISULUI

CONSIDERATIONS ON KERATOLYTICS AND REDUCTORS IN TOPICAL PSORIASIS THERAPY

ZENAIDA PETRESCU*, LAURA STĂTESCU*, CRISTINA BÎRSAN*, OANA SIRIAC*,
ELDA ZIU*, T. BONTA*

Iași

Rezumat

Terapia topică a psoriazisului include medicații diverse, unele de mult timp folosite, dar care își păstrează valabilitatea și astăzi, cum sunt keratoliticele și reductoarele.

Medicația keratolitică acidul salicilic, ureea, clorura de sodiu, magnezia usta, acidul lactic, acidul benzoic, acidul retinoic ș.a. diminuează coeziunea corneocitelor facilitând detașarea scuamelor și reînnoirea stratului cornos.

Acidul salicilic, pe lângă efectul keratolitic, reduce hiperplazia epidermului proliferat. Poate fi aplicat singur sau în asociere cu alte substanțe (uree, acid lactic, ihtiol, dithranol, corticosteroidi etc.), sub formă de unguente, soluții. Se absoarbe însă pe cale percutană, putând apare fenomene toxice, când este aplicat pe suprafață mare sau în concentrație peste 10%. Ureea, cu efect keratolitic mai redus decât acidul salicilic și acțiune hidratantă (capacitate de a fixa apa), poate fi folosită singură sau în asociere cu alte substanțe (clorură de sodiu, acid salicilic, acid lactic etc.), în preparate magistrale sau preparate stabile comercializate. Asocierea uree și ClNa (urodium), principiu activ brevetat este indicată în psoriazis (Psorilyl[®], Xerolys[®]).

Medicația reductoare include gudroanele, dithranolul, butantronul etc. Gudroanele (vegetale, din roci bitu-minoase, huilă) au acțiune reductoare (vasoconstrictoare), inhibă funcția mitocondriilor, suprimă sinteza ADN în keratinocite, sunt antiinflamatoare. Sunt preparate magistrale sau comercializate cu gudron de huilă, ihtiol (Xeryal P[®], Mediket Ictamo[®] etc.), oleum cade etc. Pot produce iritație cutanată, rar sensibilizare,

Summary

The topical treatment of psoriasis includes various medications, some in use for a long time but still valid today, such as the keratolytics and reductors. The keratolytics – salicylic acid, urea, sodium chloride, magnezia usta, lactic acid, benzoic acid, retinoic acid etc. diminish the cohesion of corneocytes thus facilitating the removal of scales and renewal of the horny layer.

Besides its keratolytic effect, salicylic acid reduces hyperplasia in the proliferated skin. It is used alone or in association with other substances (urea, lactic acid, dithranol, corticosteroids etc.) under the form of ointments or solutions. Being absorbed percutaneously, toxic phenomena may occur when applied over large areas of skin or at over 10% concentration. Urea, with a less significant keratolytic effect than the salicylic acid and moisturizing action (ability to fix water) may be used alone or in association with other substances (sodium chloride, salicylic acid, lactic acid etc.) in magistral or commercial preparation. The association urea-ClNa (urodium), licensed active principle, is indicated in psoriasis (Psorilyl[®], Xerolys[®]).

Reductors include tars, dithranol, butantron etc. Tars have a reductor action (vasoconstrictive), inhibit the function of mitochondria, suppress DNA synthesis in keratinocytes, and have antiinflammatory action. They come in many preparation containing coal tar, ichtammol (Xeryal P[®], Mediket Ictamo[®] etc.), oleum cade etc. These preparation may cause skin irritation, rarely

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 313-320

* Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași.

fotoxicitate, foliculite, potențialul carcinogenetic fiind discutat. Dithranolul, reductor puternic, inhibitor al proliferării celulare (reducerea sintezei ADN și diminuarea activității mitotice, inducerea apoptozei keratinocitelor), imuno-modulator, rămâne o medicație eficientă, necostisitoare, fără efecte secundare sistemice. Terapia de scurtă durată (10–30 minute) previne iritația pielii sănătoase. Formele de prezentare sunt (emulsia, crema, unguentul, pasta, batonul, gelul, platurile). Poate fi asociat cu PUVA sau retinoizi orali, dar nu corticoterapia topică (reșute mai precoce). Butantronul este mai puțin iritant și la fel de eficient.

Cuvinte cheie: keratolitice, reductoare, terapie topică, psoriazis.

sensibilisation, phototoxicity, folliculitis, their carcinogenic potential being under debate. Dithranol, a powerful reductor agent, cell proliferation inhibitor (reduces DNA synthesis and diminishes mitotic activity induces keratinocytic apoptosis) and immunomodulator, remains an effective and cheap medication devoid of systemic side effects. Short/term therapy (10–30 minutes) prevents the irritation of healthy skin. It is available as emulsion, cream, ointment, paste, stick, gel or patch. Can be associated with PUVA or oral retinoids, but not with topical corticosteroids (earlier relapses). Butantron is less irritating and similarly effective.

Key words: keratolytics, reductors, topical therapy, psoriasis.

Keratoliticele

Acidul salicilic (2,6)

- **Acțiune:**
 - diminuează coeziunea corneocitelor (studii in vitro și in vivo la cobai și om – prin tehnica „tape stripping”);
 - nu acționează asupra mitozelor pe epidermul normal;
 - pe epidermul proliferat pare să reducă hiperplazia (6);
 - efectele variabile în funcție de:
 - concentrație:
 - keratoplastic (1%);
 - keratolitic (2% și peste 2%);
 - necrozant (de la 15%);
 - excipient;
 - starea cutanată.
- **Farmacocinetică:**
 - se absoarbe pe cale percutană (65–85% din substanța regăsită în urină);
 - pe suprafețe mari nu trebuie depășită concentrația de 5–10%.
- **Modalități de aplicare:**
 - singur, sub formă de unguent (preparate magistrale), soluție;
 - în asociere cu alte principii active: uree, acid lactic, ihtiol, dithranol, corticosteroizi ș.a.;
 - sub ocluzie: palme, plante;
- **Durata de stabilitate** a preparatelor magistrale este în medie 3 luni.
- **Efecte secundare:**
 - iritație locală: senzație de arsură (mai ales sub ocluzie);

Keratolytics

Salicylic acid (2.6)

- **Action:**
 - Reduces the corneocytes cohesion (in vitro and in vivo studies on mice and humans – „tape stripping” technique);
 - Does not act on mitoses on the normal epidermis;
 - Appears to reduce the hyperplasia on the proliferated epidermis (6);
 - The effects vary according to:
 - Concentration:
 - Keratoplasty (1%);
 - Keratolytic (2% and over 2%);
 - Necrotizing (15%);
 - Excipient;
 - Skin condition.
- **Pharmacokinetics:**
 - Is absorbed on the percutaneous way (65–85% of the substance founded in urine);
 - On large areas should not be exceeded more than 5–10% concentration.
- **Application methods:**
 - Only in the form of ointment (main preparations), solution;
 - In combination with other active ingredients: urea, lactic acid, ihtiol, dithranol, corticosteroids etc;
 - Under occlusion: palms, plants;
- **Duration stability** of prepared lines is on average three months.
- **Secondary effects:**
 - Local irritation: burning sensation (especially under occlusion);

- resorbție și efecte toxice sistemice (salicilism):
 - la sugar și copilul mic,
 - în caz de hiperuricemie,
 - în asociere cu metotrexatul (potențializarea efectelor toxice).

Ureea (1-3,5-7,10,15)

- **Acțiune:**
 - facilitează detașarea scuamelor și reînnoirea corneocitelor;
 - efectul keratolitic, datorat proprietății de a desface proteinele (solubilizare și/sau denaturare) având acces în interiorul keratinei;
 - efectul hidratant prin capacitatea mare de a fixa apa;
 - efectul de normalizare a diviziunii celulare;
 - acțiune antipuriginoasă, antibacteriană.
- **Modalități de aplicare:**
 - singură: preparate magistrale și preparate stabile comercializate (Rombalsam[®], Eucerin[®] 10% uree, Keratosane[®], Xérial[®], Uréxine[®], Nutraplus[®]).
 - asociere cu alte substanțe: clorură de sodiu, acid salicilic, acid lactic, săruri și esteri AHA ș.a.;
 - asocierea cu ClNa crește puterea hidratantă a ureei, întârziind cristalizarea acesteia;
 - uree 7% + ClNa10% = urodium (Psorilys[®], Xerolys[®]).
- **Efecte secundare:**
 - resorbție percutană mai redusă decât a acidului salicilic;
 - nu este alergizantă.

Alte keratolitice (2):

- clorură de sodiu, magnesia usta, acid lactic, acid benzoic, acid retinoic.

Reductoarele

Gudroanele (2,4,14,16)

- rezultă din distilarea uscată a unor substanțe organice;
- **Tipuri:**
 - gudroane din lemn sau vegetale (pin, ienupăr, cedru, fag, mesteacăn);
 - gudroane din roci bituminoase (ihtiol, tumenol);

- Absorption and systemic toxicity effects (salicylism):
 - Infant and young child
 - In case of hyperuricemia
 - In combination with methotrexate (toxic effects stimulation).

Urea (1-3,5-7,10,15)

- **Action:**
 - Facilitating detaching and renewal of corneocytes dander;
 - Keratolytic effect, due to open property proteins (solubilisation and/or distortion) having access inside the keratin;
 - Moisturizing effect by high capacity to fix water;
 - The effect cell division normalization;
 - Anti-puriginosases action, antibacterial.
- **Method of application:**
 - Single: main preparations and stable preparations marketed (Rombalsam[®], Eucerin[®] 10% urea, Keratosane[®], Xérial[®], Uréxine[®], Nutraplus[®]).
 - Combination with other substances: sodium chloride, salicylic acid, lactic acid, AHA salts and esters, etc;
 - Association with ClNa increased the moisturizing power of urea and delay its crystallization;
 - Urea 7% + ClNa10 % = urodium (Psorilys[®], Xerolys[®]).
- **Secondary effects:**
 - The percutaneous absorption lower than of salicylic acid;
 - Not allergy.

Other keratolytics (2)

- Sodium chloride, Magnesia Usta, lactic acid, benzoic acid, retinoic acid.

Reducers

Tars (2,4,14,16)

- resulting from dry distillation of organic substances;
- **Types:**
 - Vegetal coal or wood tars (pine, juniper, cedar, beech, birch);
 - Tar from bituminous rocks (ihtiol, tumenol)

- gudroane din huilă (coaltar);
- gudroane din petrol (neutilizabile în terapia dermatologică).
- **Acțiune – ipoteze:**
 - reductoare (vasoconstrictoare), prin aviditate pentru oxigen;
 - inhibiția funcției mitocondriilor, cu limitarea aportului energetic necesar creșterii și proliferării keratinocitelor;
 - suprimarea sintezei ADN-ului în celulele epidermice;
 - acțiune antiinflamatoare.
- **Modalități de aplicare**
 - **Gudronul de huilă:**
 - preparatele de gudron de huilă crud 5–20%, de obicei combinat cu acid salicilic 2–5%, în creme, paste, unguente, sunt urât mirositoare, pătează și sunt iritante;
 - extractele și produșii rafinați ai gudronului de huilă crud (liquor carbonis detergens), în creme, unguente, șampoane, sunt mai puțin eficiente, dar cosmetic acceptabile. Exorex[®], un preparat nou cu 1% gudron de huilă, la fel de eficient ca și crema cu calcipotriol.
 - tehnica Goekerman: asocia gudronul de huilă cu UVB (un regim modificat cu folosirea UVB bandă îngustă).
 - **Ihtiolul:**
 - în emulsie apoasă (1–10%), incorporat în diverse preparate (creme, unguente, paste) magistrale.
 - preparate comercializate cu ihtiol alb: Vitella ICTAMO[®], Reviken[®].
 - **Oleum cadini:**
 - rezervat pentru tratamentul psoriazisului scalpului.
- **Efecte secundare**
 - iritație cutanată, rar sensibilizare (gudronul de huilă);
 - absorbția percutană, de grad neprecizat (gudronul de huilă);
 - fototoxicitatea;
 - foliculita;
 - potențialul carcinogenetic (gudronul de huilă), probat experimental:
- Coal tar (coal-tar)
- Tar oil (not used in dermatologic therapy).
- **Action – assumptions:**
 - Reductors (vasoconstrictors), through avidity for oxygen;
 - Inhibition of mitochondrial function, limit energy intake necessary for the growth and proliferation of keratinocytes;
 - Suppression of DNA synthesis in epidermal cells;
 - Anti-inflammatory action.
- **Application methods**
 - **Coal tar:**
 - Preparations 5–20% crude coal tar, usually combined with salicylic acid 2–5% in creams, pastes, ointments, are nasty smelling and irritating stain;
 - Extracts and products of refined coal tar crude (Liquor carbonis detergent) in creams, ointments, shampoos, are less effective, but acceptable cosmetic. Exorex[®], a new preparation with 1% coal tar as effective as calcipotriol cream.
 - Goekerman technique: coal tar associated with UVB (a modified system using narrowband UVB).
 - **Ihtiol:**
 - In aqueous emulsion (1–10%), incorporated in various preparations (creams, ointments, pastes) lines.
 - Preparations marketed white ihtiol: Vitella ICTAMO[®], Reviken[®].
 - **Oleum cadini:**
 - Reserved for scalp psoriasis treatment.
- **Secondary effects**
 - skin irritation, rarely raising (coal tar);
 - percutaneous absorption, unspecified degree (coal tar);
 - phototoxicity;
 - folliculitis;
 - carcinogenicity potential (coal tar), experimental proved:
 - Clinical cases isolated after long-term treatment (scuamo-cells carcinoma in folds);

- cazuri clinice izolate, după tratamentul de lungă durată (carcinoame scuamocelulare la pliuri);
- limitarea concentrației de benzopireni în preparatele comerciale cu gudron de huiță;
- renunțarea la șampoanele cu gudron de huiță (în Germania);
- nu există evidență epidemiologică fermă că gudroanele cauzează un cancer cutanat sau intern.

Dithranolul

- derivat antranolic (1,8-dihidroxi-9-antronă) folosit de peste 50 ani în tratamentul psoriazisului în plăci, rămâne o medicație eficientă, necostisitoare, extensiv utilizată, fără efecte secundare importante. Nu este teratogen.
- **Acțiune – Mecanisme discutate:**
 - acțiunea reductoare (vasoconstrictoare);
 - inhibiția glucoz-amino-6-fosfatdehidrogenazei, enzimă implicată în reglarea utilizării celulare a glucozei;
 - inhibiția thioredoxin reductazei membrana-reducerea radicalilor liberi, scăderea ratei proliferării celulare și trecerea de la faza S la normal, în pielea psoriazică;
 - acțiunea pe mitocondrii: ME evidențiază modificarea aspectului acestora, normalizarea numărului și mărimii;
 - diminuarea titrului poliaminelor epidermice, corelată cu trecerea la o activitate proliferativă normală;
 - inducerea apoptozei keratinocitelor;
 - reducerea sintezei ADN-ului și diminuarea activității mitotice a celulelor bazale epidermice;
 - acțiune imunomodulatoare.
- **Farmacocinetică**
 - penetrarea eficientă în epiderm, asigurată de o fracțiune lipofilă mare și o fracțiune hidrofilă mică a moleculei;
 - forma activă a substanței nu depășește stratul bazal, efectele toxice sistemice fiind absente;
 - penetrarea mai importantă în pielea lezională decât în aceea normală, datorată
- Limiting the concentration of benzopireni in commercial preparations of coal tar;
- Renunciation of coal tar shampoos (in Germany);
- There is strong epidemiological evidence that tars cause skin cancer or internal.

Dithranol

- antranolic derivative (1,8-dihydroxy- 9-antrone) used for over 50 years in the treatment of plaque psoriasis, remains an effective medication, inexpensive, widely used without significant secondary effects. Not teratogenic.
- **Action – Discussed mechanisms:**
 - Reductor action (vasoconstrictors)
 - Inhibition of glucose-amino-6-fosfatdehidrogenases, enzyme involved in regulating cellular glucose use;
 - Inhibition of thioredoxin reductase membrane reduce free radicals, decreased of cell proliferation rate and the transition from S phase to normal in psoriatic skin;
 - Action on mitochondria: ME highlights change their appearance, number and size normalization;
 - Poliamines titer reduction defects correlated with the transition to a normal proliferative activity;
 - Induction of apoptosis in keratinocytes;
 - Reduction of DNA synthesis and decrease mitotic activity of epidermal basal cells;
 - Immune-modulating action.
- **Pharmacokinetics**
 - Effective penetration in the epidermis, supported by a large fraction of lipophilic and hydrophilic small fraction of the molecule;
 - The active form of the substance does not exceed the basal layer, systemic toxicity effects are absent;
 - Greater penetration in lesion skin than in the normal stratum corneum due to changes in psoriatic plaques;
 - A short contact time, lower at 30 minutes reduces irritation and pigmentation is sufficient for peri-lesion dithranol resorption (Schaefer and others);

modificării stratului cornos în plăcile psoriazice;

- un timp de contact scurt, inferior la 30 minute reduce iritația și pigmentarea perilezională și este suficient pentru resorbția ditranolului (Schaefer ș.a.);
- compușii rezultați din oxidarea ditranolului în piele se elimină prin urină dar nu s-au demonstrat efecte toxice renale.

- **Modalități de aplicare:**

- **metoda Ingram:** baie de gudron 10-15 minute, iradierea cu UVB în doză suberitematogenă, aplicarea de pastă cu ditranol 0,1%, inițial pentru 6-24 ore, îndepărtarea apoi prin spălare; se repetă cura zilnic crescând concentrația ditranolului la 3-4% în 2-3 săptămâni; dacă apare iritație a 2-a a 3-a zi se întrerupe, se aplică emoliente; se reia tratamentul (concentrația maximă neiritantă). Utilizare limitată actualmente.
- **aplicarea pentru 24 ore,** inițial în concentrație de 0,1%, cu creșterea gradată la 3-4 zile, dacă nu apare iritație până la maximum 1%; albirea leziunilor în 3-4 săptămâni;
- **terapia de scurtă durată 10-30 minute,** (short contact therapy); concentrația ditranolului poate crește la 2-4%; timpul necesar albirii 3-4 săptămâni; se previne iritația pielii sănătoase;
- **tratamentul minut al întregului tegument** (anthralin minute entire skin treatment = AMEST), concentrația de la 0,1% la 4% (Schwarz și Gschnait); durata aplicării 5-10 minute; pigmentație uniformă a pielii;

- **Forme de prezentare**

- emulsie, cremă, unguent, pastă, stick, gel, plasture.
- Preparate comerciale: Anaxeryl[®], Anthranol[®], Dithrasis[®], Micanol[®] (ditranol micro-încapsulat în monogliceride cristaline), Ditrastick[®], Anthraderm[®], Lassan[®], Stie Lassan[®], Drithrocrem[®], Psoradrate[®].

- **Efecte secundare**

- **eritemul perilezional:** diminuează în 3-4 ore, mai rapid dacă se asociază emoliente;

- Dithranol oxidation compounds of the skin is eliminated in the urine but have not demonstrated renal toxicity.

- **Method of application:**

- **Ingram method:** 10-15 minutes tar bath, UVB irradiation dose sub-eritematogen, application dithranol paste with 0.1% initially for 6-24 hours, then removed by washing, repeated daily diet increased the dithranol concentration 3-4% in 2-3 weeks, if irritation occurs 2 of 3 day, then break, the emollient, resume treatment (maximum concentration irritant). Limited use today.
- **Application for 24 hours,** the initial concentration of 0.1%, with increasing from 3 to 4 days if there is no irritation to a maximum of 1% bleaching injury in 3-4 weeks
- **Short-term therapy 10 to 30 minutes** (short contact therapy) dithranol concentration may increase to 2-4%, 3-4 weeks time bleaching, preventing the healthy skin irritation
- **Minutes of the entire skin treatment** (anthralin minute entire skin treatment = mix), concentration of 0.1% to 4% (Schwarz and Gschnait), duration of 5-10 minutes, uniform pigmentation of the skin;

- **Presentation forms**

- Emulsion, cream, ointment, paste, stick, gel, patch.
- Commercial preparation: Anaxeryl[®], Anthranol[®], Dithrasis[®], Micanol[®] (micro-encapsulated ditranol in mono crystalline) Ditrastick[®], Anthraderm[®], Lassan[®], StieLassan[®], Drithrocrem[®], Psoradrate[®].

- **Secondary effects**

- **Erythema perilesional:** diminishes in 3-4 hours, faster if it is associated emollient; topical cortico-therapy not reduces dithranol product erythema (Juhlin, Misch et al.) Is rarely observed in short contact therapy;
- **Brown skin color** due to oxidation of dithranol deposit; removes by washing with acidic foaming lotions; avoid alkaline soaps;
- **Contact sensitization** to dithranol: exceptionally reported.

corticoterapia topică nu diminuează eritemul produs de dithranol (Juhlin, Misch et al.); este rar remarcat în cazul terapiei scurte de contact;

- **colorația brună a pielii** datorată depozitului de produși de oxidare ai dithranolului; se șterge prin spălare cu loțiuni spumante acide; de evitat săpunurile alcaline;
- **sensibilizare de contact** la dithranol: excepțional semnalată.

• *Asocieri terapeutice*

- asocierea cu **PUVA** sau **retinoizii orali**, cu eficiență crescută pentru plăci rezistente;
- **corticoterapia topică nu trebuie să fie asociată dithranolului** (reșute mai precoce decât terapia corticosteroidă singulară).

– **Butantronul (10–butiril dithranol):**

- mai puțin iritant și la fel de eficient ca dithranolul;
- pigmentează mai puțin.

Concluzii

- **keratoliticele și reductoarele** sunt o medicație eficientă în psoriazis, putând fi folosite ca **terapie singulară**, în cazuri la care nu sunt indicații pentru alte terapii topice sau terapiile sistemice;
- **asocierea la terapiile sistemice** contribuie la albirea mai rapidă a leziunilor cutanate.

Intrat în redacție: 5.02.2010

• *Therapeutic combinations*

- Combination with PUVA or oral retinoids, resilient tile with high efficiency;
- Topical cortico–therapy should not be associated with dithranol (reşute earlier than single corticosteroid therapy).

– **Butantron (10–butiril dithranol)**

- Less irritating and equally effective as dithranol;
- Less pigmentation.

Conclusions:

- Keratolytics and reductors are a effective medication in psoriasis, may be used as single therapy, in cases where other therapies are not indicated for topical or systemic therapies;
- Association with systemic therapies contributes to faster bleaching of skin lesions.

Received: 5.02.2010

Bibliografie/Bibliography

1. Bohnsack K., L'uree – un actif efficace et sûr en Dermatologie et cosmetique, *Skin Care Forum*, 1995.
2. Dubertret L. – Thérapeutique dermatologique, Flammarion Médecine-Science, 1991, 2001.
3. Dupuis L., Manfait M. – Influence des ions sur le pouvoir hydratant de l'uree: étude sur peau de porc ex vivo. *Int J Cosmetic Science*, 1997; 19: 37-44.
4. Farber EM – History of the treatment of psoriasis, *JAAD*, 27: 4; 640-645.
5. Hellgren L., Larson K. – On the effect of Urea on human epidermis, *Dermatologica* 1974; 149: 289-293.
6. Loden M, Bostrom P, Kneezke M – Distribution and Keratolytic Effect of Salicylic Acid and Urea in Human Skin, *Skin Pharmacol* 1995; 8: 173-178.
7. Loden M. – Urea-containing moisturizers influence barrier properties of normal skin, *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 103-107.
8. Mason J, Mason AR, Cork MJ – Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review, *Br J Dermatol*, 2002; 146(3): 351-64.
9. Morliere P et al. – The effect of anthralin (dithranol) on mitochondria, *BJD* 1985; 112: 509-515.
10. Prof. Kalis – www.lysaskin.com
11. Remitz A – Short-contact Therapy for Psoriasis with 3,9% Butantrone (10–Butyryl Dithranol), *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 69: 351-354.

12. Schaefer H. et al. – Limited application period for dithranol in psoriasis, *BJD* (1980) 102, 571-573.
13. Schwarz T, Gschnait F – Anthralin Minute Entire Skin Treatment. A new outpatient therapy for psoriasis, *Arch Dermatol*, 1985, 121: 1512-15.
14. Strober B – New Treatment Paradigms for Psoriasis, cme.medscape.com
15. Swanbeck G – Urea in the treatment of dry skin, *Acta Derm Venerol* (Stockh) 1992; suppl. 177: 7-8.
16. Tzaneva S., Honigsmann H, Tanew A – Observer–Blind, Randomized, Inpatient Comparison of a Novel 1% Coal Tar Preparation (Exorex) and Calcipotriol Cream in the Treatment of Plaque Type Psoriasis, *BJD*, 2003; www.medscape.com
17. Van Der Vleuten CJM et al. – A Novel Dithranol Formulation (Micanol): The Effects of Monotherapy and UVB Combination Therapy on Epidermal Differentiation, Proliferation and Cutaneous Inflammation in Psoriasis Vulgaris, *Acta Derm Venerool* (Stockh) 1996; 76: 387-91.
18. Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilcrest B.A., Paller A.S., Leffell D.J. – Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine, 7th Edition, Mc Graw Hill Co, 2008.
19. Wollina U., Schmidt W-D, Koch A., Scheibe A., Erfurth F, Fassler D. – Fluorescence remission spectroscopy of psoriatic lesions and the effect of topical anthralin therapy, *JEADV* 2009, 23, 1409-1413.