

Zastosowanie terapii proaktywnej preparatem łączonym dipropionianu betametazonu i kalcypotriolu — prezentacja przypadków

The use of betamethasone dipropionate/calcipotriol foam in proactive therapy of psoriasis — presentation of 2 cases

Michał Adamczyk, Dorota Krasowska

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

Leczenie miejscowe łuszczycy często następuje z dużymi trudnościami dla pacjentów oraz lekarzy prowadzących. Po odstawieniu leków wielu chorych doświadczają wczesnych, uporczywych nawrotów zmian w stałych lokalizacjach. Preparat łączony dipropionianu betametazonu (BD, *betamethasone dipropionate*) oraz kalcypotriolu (CAL, *calcipotriol*) w postaci piany jest, zgodnie z danymi z piśmiennictwa, najskuteczniejszym lekiem w miejscowej terapii łuszczycy. Pojęcie terapii proaktywnej znane jest od lat w odniesieniu do leczenia miejscowego atopowego zapalenia skóry inhibitorami kalcyneuryny. Dotychczas brakowało mocnych dowodów naukowych na skuteczność takiego podejścia w leczeniu opornych zmian łuszczycowych. W przeprowadzonych badaniach klinicznych udowodniono, że zastosowanie terapii proaktywnej jest skutecznym i bezpiecznym sposobem zapobiegania nawrotom i utrzymania remisji choroby, co zaowocowało nowymi zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego piany z BD/CAL. W dokumencie przedstawiono 2 przypadki kliniczne chorych leczonych terapią proaktywną z bardzo dobrym efektem terapeutycznym, co dowodzi, że długoterminowa terapia proaktywna łuszczycy przy użyciu piany z BD/CAL jest wygodną, skuteczną i bezpieczną metodą utrzymania remisji i profilaktyki nawrotów uporczywych zmian skórnych w przebiegu łuszczycy.

Forum Derm. 2021; 7, 3: 85–89

Słowa kluczowe: łuszczycyca, leczenie miejscowe, terapia proaktywna, dipropionian betametazonu, kalcypotriol

ABSTRACT

Topical therapy of psoriasis is often challenging in daily practice for both patients and treating physicians. Many patients experience severe recurrences shortly after cessation of therapy, usually within locations that were previously affected. Calcipotriol (CAL)/betamethasone dipropionate (BD) foam is, according to data from literature the most effective topical treatment option in psoriasis. The concept of proactive therapy has been known for years in relation to the topical treatment of atopic dermatitis with calcineurin inhibitors. Until now, strong scientific evidence for the efficacy of this approach in the treatment of resistant psoriatic lesions has been lacking. In clinical trials, the use of proactive therapy has been proven to be an effective and safe way to prevent relapse and maintain remission of the disease, which resulted in new indications in the Summary of Product Characteristics of BD/CAL foam. This paper presents 2 clinical cases of patients treated with proactive therapy with very good therapeutic effect, which proves that long-term proactive management of psoriasis using foam with BD/CAL is a convenient, effective and safe method of maintaining remission and preventing relapse of persistent psoriatic skin lesions.

Forum Derm. 2021; 7, 3: 85–89

Key words: psoriasis, topical therapy, proactive therapy, betamethasone dipropionate, calcipotriol

WSTĘP

Terapia miejscowa zmian łuszczycowych często następuje z dużymi trudnościami dla pacjentów oraz lekarzy prowadzących. Do ich przyczyn należą skomplikowane i czasochłonne schematy aplikacji leków, które skutkują brakiem stosowania się chorych do zaleceń (zjawisko *non-compliance*),

a także często obserwowane w praktyce klinicznej uporczywe nawroty zmian skórnych po odstawieniu leków [1]. Tymczasem to właśnie trwałość efektu terapeutycznego jest jednym z najważniejszych czynników branych pod uwagę przy ocenie skuteczności terapii przez chorych [2]. Wyniki badań ankietowych u chorych na łuszczycę przeprowadzo-

Adres do korespondencji:

lek. Michał Adamczyk, Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie,
e-mail: szpital@spsk1.lublin.pl

ne w Stanach Zjednoczonych wykazały, że nawet połowa (49,2%) pacjentów z łuszczycą łagodną nie stosuje żadnego leczenia, a 52,3% chorych jest niezadowolonych ze swojego leczenia [2].

Dotychczas zalecane schematy terapii miejscowej łuszczycy obejmowały jedynie możliwość zastosowania leków reaktywnie, w przypadku nawrotów zmian skórnych [3]. Najszerzej obecnie stosowane leki glikokortykosteroidowe (GKS) charakteryzują się szybkim i silnym działaniem, ale ich użycie związane jest z dużym ryzykiem nawrotu po odstawieniu (efekt „z odbicia”) oraz miejscowych działań niepożądanych związanych z długotrwałym stosowaniem [3]. Istnieje zatem potrzeba opracowania skutecznych i bezpiecznych schematów terapii miejscowej, które pozwolą na długoterminową kontrolę zmian łuszczycowych.

Piana zawierająca BD oraz CAL jest nowym preparatem dostępnym w terapii miejscowej u pacjentów chorujących na łuszczycę plackowatą. Dodatkowy składnik w postaci analogu witaminy D zwiększa skuteczność leku oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych glikokortykosteroidu, a postać piany i związane z nią zjawisko supersaturacji wzmacnia siłę działania preparatu. Czterotygodniowa terapia reaktywna z zastosowaniem połączenia BD/CAL w formie piany cechuje się bardzo dużą skutecznością, przewyższającą inne postaci farmaceutyczne zawierające te same substancje czynne, jest również dobrze tolerowana [4]. Wyniki najnowszych badań klinicznych dowiodły, że preparat BD/CAL w postaci piany stosowany długoterminowo w terapii proaktywnej, po uzyskaniu ustąpienia zmian skórnych jest bezpieczny i skuteczny w zapobieganiu nawrotom oraz utrzymaniu remisji choroby, co zaowocowało nowymi zapisami w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Poniżej przedstawiono opisy 2 przypadków klinicznych, gdzie z sukcesem zastosowano pianę z BD/CAL w terapii proaktywnej łuszczycy.

PRZYPADEK 1

37-letni mężczyzna z wywiadem łuszczycy pospolitej o umiarkowanym nasileniu od 20 lat. Pacjent ogólnie zdrowy, bez nałogów, z nadwagą (wskaźnik masy ciała — 28), z zawodu pracownik fizyczny. W wywiadzie rodzinnym — łuszczycy u matki oraz siostry chorego. Zmiany skórne u pacjenta obejmowały szczególnie okolice wyprostne przedramion, łokcie, kolana i podudzia (ryc. 1A).

W dotychczasowej terapii stosowano wszystkie dostępne metody terapii miejscowej łuszczycy, w tym silne preparaty GKS, środki keratolityczne, recepturowe (między innymi maść cignolinową oraz proderminową), preparat łączony BD/CAL w postaci żelu. Podejmowano również próby leczenia fototerapią UVB 311 oraz acytretyną, którą odstawiono z powodu znacznej hipertrójglicydemii. Żadna z wymienionych terapii nie przyniosła oczekiwanej, długoterminowej poprawy.

Zadecydowano o włączeniu 4-tygodniowej terapii reaktywnej pianą z BD/CAL, a następnie terapii proaktywnej dwa razy w tygodniu przez kolejne 3 miesiące raz dziennie na skórę uprzednio leczoną. Podczas terapii reaktywnej uzyskano redukcję nasilenia zmian łuszczycowych w skali oceny nasilenia łuszczycy *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) z wyjściowych 7,2 do 1,8. Po kolejnych 4 miesiącach leczenia proaktywnego utrzymano efekt terapeutyczny, a nawet uzyskano dalszą poprawę zmian skórnych (PASI 1.6; ryc. 1B–C).

PRZYPADEK 2

Mężczyzna lat 25, choruje na łuszczycę o łagodnym nasileniu od 2 lat. Ogólnie zdrowy, bez nałogów, z prawidłową masą ciała. W leczeniu zmian skórnych stosowano dotychczas leki miejscowe o charakterze silnych GKS, preparat łączony BD/CAL w postaci żelu i maść cignolinową, bez poprawy. Kurs fototerapii UVB 311 oraz lampa LED również okazały się nieskuteczne.

Podczas pierwszej wizyty zwracała uwagę pewna niewspółmierność pomiędzy względnie niewielkim nasileniem zmian skórnych, a ich znacznym subiektywnym wpływem na jakość życia chorego [8 punktów w skali DLQI (*Dermatology Life Quality Index*), ryc. 2A]. W związku z wykonywaną przez pacjenta pracą (przedstawiciel handlowy), obecność zmian skórnych na łokciach i grzbietach dłoni wiązała się ze znacznym stresem i negatywnym wpływem na samoocenę.

Włączono pianę z BD/CAL w 4-tygodniowej terapii reaktywnej, a następnie terapię proaktywną lekiem dwa razy w tygodniu na miejsca poprzednio zajęte przez zmiany skórne. Uzyskano całkowite ustąpienie grudek łuszczycowych. Remisję udało się utrzymać podczas kolejnych 3 miesięcy stosowania leku dwa razy w tygodniu. Wpływ zmian skórnych na jakość życia chorego mierzony w skali DLQI spadł do 0 punktów (ryc. 2B).

OMÓWIENIE I DYSKUSJA

Pojęcie terapii proaktywnej w dermatologii znane było dotychczas szczególnie w odniesieniu do terapii miejscowej atopowego zapalenia skóry lekami z grupy inhibitorów kalcyneuryny. W związku ze szczególną nawrotowością zmian skórnych w przebiegu łuszczycy od lat podejmowano próby długotrwałego zastosowania leków miejscowych w profilaktyce nawrotów zmian. Brakowało jednak dowodów z szerszej zakrojonych badań klinicznych, które skutkowałyby wprowadzeniem nowych zapisów w ulotkach lekowych.

W jednym z badań autorów japońskich na niewielkiej liczbie pacjentów z łagodną łuszczycą wykazano, że leczenie proaktywne preparatem z CAL redukuje częstość nawrotów zmian łuszczycowych [5].



Rycina 1. Pacjent 1; **A.** Zmiany skórne przed leczeniem reaktywnym pianą z BD/CAL; **B.** Stan kliniczny po 4-tygodniowej terapii reaktywnej; **C.** Objawy łuszczycy po 4 miesiącach leczenia proaktywnego pianą z BD/CAL 2x w tygodniu

W odniesieniu do preparatów łączonych BD/CAL, wyniki badań długoterminowych potwierdziły bezpieczeństwo 52-tygodniowej terapii lekiem zarówno w postaci maści na skórę gładką [6], jak i żelu stosowanego na owłosioną skórę głowy [7]. Wyniki kolejnego, 12-tygodniowego badania żelu z BD/CAL w terapii łuszczycy owłosionej skóry głowy wykazały przewagę terapii proaktywnej polegającej na stosowa-

niu leku podtrzymująco, dwa razy w tygodniu, w aspekcie utrzymania remisji nad leczeniem reaktywnym [8].

Pierwszy systematyczny przegląd dotyczący badań nad terapią długoterminową łuszczycy, wraz ze wstępnymi rekomendacjami, opublikowali autorzy niemieccy w 2014 roku. Na jego podstawie sformułowano szereg wniosków i zaleceń, podkreślając między innymi skuteczność i bezpieczeń-



Rycina 2. Pacjent 2; **A.** Zmiany skórne przed leczeniem reaktywnym pianą z BD/CAL; **B.** Po 3 miesiącach terapii proaktywnej

stwo preparatów łączonych z BD/CAL w terapii łuszczycy skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy, a także przewagę preparatu łączonego nad monoterapią CAL w aspektach bezpieczeństwa i skuteczności. Jednocześnie stwierdzono, że nie powinno się rekomendować GKS w monoterapii w leczeniu przewlekłym, przede wszystkim z powodu ryzyka działań niepożądanych [9].

Również polskie wytyczne terapeutyczne przygotowane przez zespół ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, dotyczące postępowania w terapii miejscowej łuszczycy skóry gładkiej i owłosionej skóry głowy uwzględniły zapisy mówiące o możliwości długoterminowego stosowania preparatów łączonych BD/CAL dwa razy w tygodniu [10, 11].

Kluczowe dla rejestracji piany z BD/CAL w terapii proaktywnej łuszczycy były wyniki szeroko zakrojonych badań 3 fazy (PSO-LONG), do których włączono ogółem 650 pacjentów. W pierwszej, otwartej części badania chorzy byli leczeni pianą z BD/CAL przez 4 tygodnie raz dziennie w celu uzyskania remisji zmian skórnych. Następnie pacjentów randomizowano do jednej z 2 grup: otrzymujących lek lub placebo w terapii proaktywnej dwa razy w tygodniu. W przypadku nawrotu ponownie włączano podstawowy schemat terapii reaktywnej pianą z BD/CAL. Ogółem 545 chorych (80% wszystkich pacjentów włączonych do badania) uzyskało sukces terapeutyczny po 4 tygodniach leczenia pianą

z BD/CAL („czysta” lub „prawie czysta” skóra) i zostało włączonych do drugiej fazy badania. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do pojawienia się pierwszego nawrotu łuszczycy. W grupie pacjentów leczonych proaktywnie pianą BD/CAL było to 56 dni, podczas gdy chorzy leczeni placebo doświadczali nawrotu średnio po 30 dniach od odstawienia terapii reaktywnej. Chorzy leczeni aktywnym preparatem w ciągu 52 tygodni trwania badania doświadczali średnio 3,1 nawrotów, zaś w grupie placebo współczynnik ten wyniósł 4,8. Głównym wnioskiem płynącym z badania jest fakt, że terapia proaktywna wykazuje większą skuteczność w kontrolowaniu objawów łuszczycy niż leczenie reaktywne. Badanie dostarczyło również nowych dowodów na bezpieczeństwo terapii długoterminowej pianą z BD/CAL [12].

Przedstawione przypadki kliniczne dowodzą dobrej skuteczności terapii proaktywnej w codziennej praktyce klinicznej lekarza dermatologa i, co warto podkreślić, schemat ten jest bardzo dobrze oceniany przez chorych. Terapia proaktywna łuszczycy powinna stać się nieodłącznym elementem „nowoczesnego” leczenia miejscowego pacjentów z łuszczycą, którzy wykazują tendencję do uporczywych nawrotów zmian skórnych.

Konflikt interesów

Brak.

PIŚMIENICTWO

1. 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/).
2. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003–2011. *JAMA Dermatol.* 2013; 149(10): 1180–1185, doi: [10.1001/jamadermatol.2013.5264](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.5264), indexed in Pubmed: [23945732](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23945732/).
3. Reich A, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part I: Mild psoriasis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol.* 2018; 105(2): 225–243, doi: [10.5114/dr.2018.75580](https://doi.org/10.5114/dr.2018.75580).
4. Paul C, Stein Gold L, Cambazard F, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy vs. gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(1): 119–126, doi: [10.1111/jdv.13859](https://doi.org/10.1111/jdv.13859), indexed in Pubmed: [27531752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27531752/).
5. Ito K, Koga M, Shibayama Y, et al. Proactive treatment with calcipotriol reduces recurrence of plaque psoriasis. *J Dermatol.* 2016; 43(4): 402–405, doi: [10.1111/1346-8138.13158](https://doi.org/10.1111/1346-8138.13158), indexed in Pubmed: [26434738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26434738/).
6. Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2006; 154(6): 1155–1160, doi: [10.1111/j.1365-2133.2006.07236.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07236.x), indexed in Pubmed: [16704648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16704648/).
7. Luger TA, Cambazard F, Larsen FG, et al. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formulation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology.* 2008; 217(4): 321–328, doi: [10.1159/000155642](https://doi.org/10.1159/000155642), indexed in Pubmed: [18787325](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18787325/).
8. Saraceno R, Camplone G, D'Agostino M, et al. Efficacy and maintenance strategies of two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel (Xamiol® gel) in the treatment of scalp psoriasis: results from a study in 885 patients. *J Dermatolog Treat.* 2014; 25(1): 30–33, doi: [10.3109/09546634.2013.800182](https://doi.org/10.3109/09546634.2013.800182), indexed in Pubmed: [23621170](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23621170/).
9. Augustin M, Mrowietz U, Bonnekoh B, et al. Topical long-term therapy of psoriasis with vitamin D₃ analogues, corticosteroids and their two compound formulations: position paper on evidence and use in daily practice. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014; 12(8): 667–682, doi: [10.1111/ddg.12396](https://doi.org/10.1111/ddg.12396), indexed in Pubmed: [25039309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25039309/).
10. Reich A, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol.* 2020; 107(2): 92–108, doi: [10.5114/dr.2020.95258](https://doi.org/10.5114/dr.2020.95258).
11. Reich A, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol.* 2020; 107(2): 110–137, doi: [10.5114/dr.2020.95259](https://doi.org/10.5114/dr.2020.95259).
12. Lebwohl M, Kircik L, Lacour JP. Twice-weekly topical calcipotriene/betamethasone dipropionate foam as proactive management of plaque psoriasis increases time in remission and is well tolerated over 52 weeks (PSO-LONG trial). *J Am Acad Dermatol.* 2021; 84(5): 1269–1277, doi: [10.1016/j.jaad.2020.09.037](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.09.037), indexed in Pubmed: [32950546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950546/).