

Rola połączenia kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w miejscowej terapii łuszczycy zwyczajnej w świetle aktualnych badań

The role of the fixed combination of calcipotriol and betamethazone dipropionate in the topical therapy of psoriasis vulgaris based on current studies

Adam Reich, Jacek Szepietowski

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Konflikt interesów: Autorzy pracy są członkami Rady Doradczej firmy LEO Pharma Polska.

STRESZCZENIE

Połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu (betametazonem), z uwagi na synergistyczne działanie dwóch substancji o uznanym działaniu przeciwłuszczycowym, pozwala osiągnąć znaczącą poprawę kliniczną, niezależnie od stopnia nasilenia łuszczycy. Preparat charakteryzuje się szybkim początkiem działania, a znaczącą poprawę kliniczną uzyskuje się już w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Dużą zaletą preparatu jest wygoda stosowania: lek jest aplikowany raz na dobę, a prosty schemat dawkowania zwiększa odsetek pacjentów stosujących się do zaleceń lekarskich. Podkreślić należy także bezpieczeństwo leczenia skojarzonego — betametazon zmniejsza ryzyko wystąpienia podrażnień po kalcypotriolu, a kalcypotriol ogranicza atrofię naskórka, której przyczyną jest betametazon. Te zalety preparatu złożonego sprawiają, że jest on lekiem z wyboru w miejscowej terapii zarówno łuszczycy skóry gładkiej, jak i łuszczycy owłosionej skóry głowy.

Forum Derm. 2016; 2: 1, 1–5

Słowa kluczowe: łuszczycy, terapia, bezpieczeństwo

ABSTRACT

Fixed combination of calcipotriol and betamethazone, due to the synergistic activity of two well-known anti-psoriatic substances, ensure high treatment efficacy, independently from psoriasis severity. The fixed combination is characterized by the rapid onset of action, and the significant clinical improvement is observed as early as within the first two weeks of therapy. An important advantage of fixed combination is the convenience of use, as the drug is given once daily and such simple dosing regimen improves patient's compliance. It should also be underlined a good safety of the combined therapy: betamethazone reduces the risk of skin irritation due to calcipotriol, while calcipotriol reduces epidermal atrophy induced by betamethazone. All above mentioned good properties make the fixed combination the treatment of choice for topical treatment of psoriasis, both on the body, as well as on the scalp.

Forum Derm. 2016; 2: 1, 1–5

Key words: psoriasis, therapy, safety

WPROWADZENIE

Łuszczycy jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, na którą choruje 1–3% ogólnej populacji. Poznanie jej patogenetyki pozwoliło w ostatnich latach opracować bardziej skuteczne metody terapii, jednak postęp w leczeniu dotyczy przede wszystkim leczenia ogólnego łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej, w mniejszym stopniu leczenia miejscowego. Zdecydowana większość pacjentów choruje na łuszczycę o niewielkim nasileniu, która wymaga przede wszystkim

stosowania leków aplikowanych na skórę. Niestety, niewiele jest opcji terapeutycznych, które można stosować w łuszczycy łagodnej.

Zgodnie z wytycznymi ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) rekomendowane w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej o niewielkim nasileniu są pochodne witaminy D₃ (kalcypotriol) w połączeniu z silnym kortykosteroidem (dipropionianem betametazonu), cygnolina (głównie w leczeniu szpitalnym), monoterapia pochodnymi

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Adam Reich, prof. nadzw., Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, ul. Chalubińskiego 1, 50–368 Wrocław, tel.: 71 784 22 92, faks: 71 327 09 99, e-mail: adam.reich@umed.wroc.pl

witaminy D₃ oraz leki keratolityczne. Te ostatnie zalecane są przede wszystkim na początku leczenia, do czasu, gdy zostanie usunięta łuska [1]. Można także stosować kortykosteroidy miejscowe o dużej i bardzo dużej sile działania (ale zaleca się stosowanie ich przez krótki czas — zazwyczaj nie dłużej niż 2–4 tygodnie), pochodne witaminy A (0,1% tazaroten) oraz dziegieć [1].

W przypadku łuszczycy skóry owłosionej głowy również rekomenduje się pochodne witaminy D₃ w połączeniu z kortykosteroidem (kalcypotriol/dipropionian betametazonu) w postaci żelu oraz kortykosteroidy miejscowe o średniej i dużej sile działania (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek. Można zamiast nich zalecić dziegieć w postaci szamponów (leczenie wspomagające właściwą terapię przeciwłuszczycową), pochodne witaminy D₃ w monoterapii oraz spirytus cygnolinowy [1].

Lecząc przewlekłe chorych pacjentów dermatologicznych, należy pamiętać, że aplikowanie preparatów miejscowych na skórę może dla niektórych chorych stanowić w życiu codziennym istotny problem. Pacjenci podkreślają, że leki są zbyt tłuste, mają nieprzyjemny zapach, ich aplikacja wymaga zbyt dużo czasu [2]. Ostateczny sukces terapeutyczny zależy zatem nie tylko od skuteczności leków, ale także od poprawności stosowania zaleconych leków miejscowych, która w dużej mierze jest warunkowana motywacją chorego do leczenia. Motywacja do stosowania wskazanej formy terapii z jednej strony zależy od nasilenia cierpienia spowodowanego chorobą, a z drugiej od satysfakcji z uzyskanego wyniku leczenia (im większa, tym lepiej pacjent stosuje się do zaleceń). Motywację mogą osłabiać trudności związane z zastosowaną terapią (im bardziej leczenie będzie dla pacjenta uciążliwe, tym mniej chętnie będzie przez niego stosowane). Nowoczesne leczenie przeciwłuszczycowe musi być zatem nie tylko skuteczne i bezpieczne, ale musi także spełniać oczekiwania pacjenta dotyczące zarówno formy leku, jego właściwości kosmetycznych, jak i częstości aplikacji [3].

LECZENIE ŁUSZCZYCY SKÓRY GŁADKIEJ

Połączenie kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu jest rekomendowanym przez PTD lekiem miejscowym dla pacjentów z łuszczycą skóry gładkiej o niewielkim nasileniu. Skuteczność i bezpieczeństwo tego preparatu zostało dokładnie sprawdzone w wielu badaniach klinicznych. Wydaje się, że nie ma innego leku miejscowego stosowanego w łuszczycy, który zostałby poddany tak wielu badaniom [4, 5].

Powszechność stosowania połączenia kalcypotriolu z betametazonem wynika z kilku przyczyn. Po pierwsze, zastosowanie dwóch substancji o odmiennym mechanizmie działania zwiększa skuteczność leczenia w porównaniu ze stosowaniem tych leków w monoterapii, ponieważ leki uzupełniają się: kalcypotriol przede wszystkim hamuje

proliferaację keratynocytów i normalizuje ich różnicowanie, natomiast betametazon ma silne działanie przeciwzapalne. Jednoczesne ich zastosowanie wpływa na odrębne elementy patogenezы łuszczycy, potęgując efekt terapeutyczny. Po drugie, preparat skojarzony łatwo jest stosować (aplikacja raz na dobę), a dostępne formy leku, zwłaszcza żel, mają dobre właściwości kosmetyczne [6].

Przewagę leczenia skojarzonego nad monoterapią (zarówno betametazonem, jak i pochodnymi witaminy D₃) wykazano w wielu badaniach klinicznych z randomizacją, zarówno w odniesieniu do formy maści, jak i żelu [7–14]. Wykazano, że połączenie kalcypotriolu z betametazonem powoduje znaczącą poprawę kliniczną już po 2 tygodniach leczenia, a maksymalna skuteczność uzyskiwana jest w ciągu 4 tygodni.

Na uwagę zasługuje także trwające 52 tygodnie badanie obejmujące dużą grupę chorych, w którym porównano skuteczność leczenia i satysfakcję pacjentów z leczenia w dłuższym czasie [11]. Wykazano, że tylko w grupie chorych stosujących podczas całego badania połączenie kalcypotriolu z betametazonem utrzymano poprawę kliniczną uzyskaną w fazie indukcji i tylko w tej grupie satysfakcja z leczenia utrzymywała się na wysokim poziomie przez całe leczenie. W innych grupach (stosujących przez 48 tygodni monoterapię kalcypotriolem lub naprzemiennie kalcypotriol i połączenie kalcypotriolu z betametazonem) odnotowano zmniejszenie skuteczności terapii, któremu towarzyszyło zmniejszenie liczby pacjentów zadowolonych z formy terapii [11].

Co istotne, dużą skuteczność terapii skojarzonej potwierdzono także w badaniach obserwacyjnych prowadzonych w codziennej praktyce klinicznej, nie tylko w reżimie badania klinicznego, w którym często sposób leczenia i ściśle wyselekcjonowana populacja chorych nie odzwierciedlają rzeczywistej sytuacji klinicznej [3, 15].

W badaniu DESIRE wykazano, że prawie połowa pacjentów (N = 401; 45,3%), którzy uzyskali remisję podczas terapii skojarzonej, nie miała nawrotu choroby przez przynajmniej 5 miesięcy po zakończeniu leczenia [15]. Ponad 70% chorych było zadowolonych z pierwszego cyklu terapeutycznego. Tak wysoki poziom satysfakcji utrzymywał się, nawet jeśli konieczny był drugi i trzeci cykl leczenia [15]. Najistotniejszym powodem zadowolenia chorych była duża skuteczność leczenia oraz łatwość stosowania leków [15].

W innym badaniu obserwacyjnym także odnotowano dużą skuteczność skojarzenia kalcypotriolu z betametazonem w redukcji zmian łuszczycowych. Wskazywano na nieco większą skuteczność postaci żelowej: tłumaczono to jej lepszymi właściwościami kosmetycznymi w porównaniu z maścią i wynikające z tego lepsze przestrzeganie przez pacjentów zaleceń lekarskich [16].

W pracy Reicha i wsp. [17] opisywano badanie, w którym pacjenci porównywali leczenie preparatem złożonym

zawierającym kalcypotriol i betametazon w żelu z wcześniej stosowanymi terapiami (prawie 50% stosowało wcześniej silne i bardzo silne sterydy). Prawie 90% chorych lepiej oceniło skuteczność, łatwość stosowania, liczbę działań niepożądanych i tolerancję preparatu złożonego oraz wskazało preparat złożony jako lek preferowany [17].

Także dermatolodzy podkreślali dużą skuteczność, małą toksyczność, łatwość stosowania i przestrzeganie zaleceń przez pacjentów jako główne zalety połączenia kalcypotriolu z betametazonem [3]. Feldman i wsp. [18] porównali pacjentów stosujących tylko połączenie kalcypotriolu z betametazonem w leczeniu łuszczycy z chorymi stosującymi zależnie od potrzeb i lokalizacji zmian skórnych różne formy terapii. W ciągu 180 dni obserwacji w przypadku pacjentów stosujących tylko połączenie kalcypotriolu z betametazonem, zarówno na ciało, jak i na głowę, zdecydowanie niższe były ogólne i związane z łuszczycą koszty opieki medycznej. Pacjenci potrzebowali mniej wizyt kontrolnych w poradni dermatologicznej i rzadziej stosowali leki ogólne [18].

Wykazano, że nawet krótkotrwałe aplikowanie leku łączonego, trwające 10–20 min w ciągu dnia, powodowało znaczące zmniejszenie nasilenia zmian łuszczycowych [19]. Taka forma leku może być przydatna w przypadku chorych obawiających się stosowania preparatów zawierających miejscowe kortykosteroidy.

Warto zalecać pacjentom proaktywne stosowanie preparatu 1–2 razy w tygodniu, aby po ustąpieniu zmian skórnych ograniczyć ryzyko nawrotu choroby [20].

Zastosowanie kalcypotriolu z betametazonem zwiększa także bezpieczeństwo leczenia. Betametazon zmniejsza częstość i nasilenie podrażnień spowodowanych kalcypotriolem, które stanowią jeden z najistotniejszych problemów monoterapii pochodnymi witaminy D₃. Pochodna witaminy D₃, przynajmniej częściowo, ogranicza działania niepożądane typowe dla miejscowo aplikowanych kortykosteroidów [10, 21].

W badaniu Norsgaard i wsp. [21], w którym obserwowano działanie atrofogenne betametazonu, wykazano, że kalcypotriol znosi hamowanie przez betametazon syntezy kolagenu i kwasu hialuronowego przez keratynocyty. Kalcypotriol odwracał także niekorzystny wpływ betametazonu na składniki macierzy pozakomórkowej oraz hamował indukowaną betametazonem atrofię naskórka [21].

Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania leczenia skojarzonego kalcypotriolem i betametazonem obserwowano w badaniu trwającym 52 tygodnie [22]. Nie stwierdzono, aby preparat łączony w istotny sposób przyczyniał się, w porównaniu ze stosowaniem leków oddzielne, do nasilenia ich działań niepożądanych [22].

Duże bezpieczeństwo stosowania preparatu łączonego zostało potwierdzone także w metaanalizie wszystkich badań klinicznych, w których stosowano lek skojarzony [23]. Dobry profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej był

przyczyną próby zastosowania także u dzieci i młodzieży leku zarejestrowanego do leczenia osób dorosłych [24]. Podobnie jak u osób dorosłych, w populacji pediatrycznej leczenie preparatem skojarzonym było bardzo skuteczne, poprawiało jakość życia i nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia istotnych działań niepożądanych [24].

LECZENIE ŁUSZCZYCY OWŁOSIONEJ SKÓRY GŁOWY

Łuszczycza owłosionej skóry głowy dotyczy 50–80% chorych z łuszczycą. U prawie połowy pacjentów z tą postacią łuszczycy zajęte jest ponad 50% obszaru owłosionej skóry głowy. U ponad 80% z łuszczycą owłosioną skóry głowy choroba trwa dłużej niż 5 lat, a wielu chorych odczuwa uporczywy świąd.

Łuszczycza owłosionej skóry głowy wymaga szczególnego podejścia terapeutycznego. Choroba dotyczy stosunkowo niewielkiego obszaru ciała, który jest jednak widoczny dla otoczenia, co ma znaczenie zarówno ze względu na same zmiany skórne, jak i stosowane leki.

Skuteczność leczenia miejscowego jest ograniczana biodostępnością leków miejscowych, ze względu na to, że powierzchnia skóry w tej okolicy (około 700 cm²) jest wielokrotnie mniejsza niż powierzchnia włosów (zazwyczaj 1–6 m²) i tylko niewielka część aplikowanego leku przenika do skóry. Wiele leków miejscowych niekorzystnie wpływa na wygląd włosów. Nierzadko lekarz nie jest w stanie sprostać oczekiwaniom pacjentów dotyczącym skutecznej terapii łuszczycy owłosionej skóry głowy, co może powodować frustrację chorych i niechęć do właściwego stosowania leczenia.

Jak wspomniano, połączenie kalcypotriolu z betametazonem jest rekomendowane w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy. Jest bardzo skuteczne, a żel ma dobre właściwości kosmetyczne [25–28]. Terapia skojarzona znacznie lepiej poprawia jakość życia pacjentów z łuszczycą skóry głowy w porównaniu z monoterapią kalcypotriolem, przy czym znaczna większość pacjentów pozytywnie oceniła sposób aplikacji i spłukiwania preparatu złożonego w formie żelu [29, 30].

Warto także zwrócić uwagę, że działania niepożądane występują znacznie rzadziej w przypadku połączenia kalcypotriolu z betametazonem (17,2%) niż w przypadku zastosowania kalcypotriolu w monoterapii (29,5%): w grupie stosującej preparat złożony przez 52 tygodnie nie odnotowano wzrostu częstości występowania działań typowych dla kortykosteroidów (2,6% w porównaniu z 3% w przypadku monoterapii kalcypotriolem) [31].

W ostatnich latach coraz częściej pojawiają się doniesienia o stosowaniu preparatu skojarzonego w leczeniu łuszczycy skóry owłosionej u dzieci [24, 32–34]. W populacji pediatrycznej, podobnie jak w przypadku dorosłych, leczenie skojarzone było dobrze tolerowane, skuteczne

i znacząco przyczyniało się do poprawy jakości życia [24, 32]. Lek ten nie został jeszcze zarejestrowany w leczeniu łuszczycy u dzieci, dlatego jeśli jest przepisywany pacjentom poniżej 18. roku życia, należy zachować ostrożność, a terapia nie powinna trwać dłużej niż 4 tygodnie (mimo że lek był bezpieczny w przypadku dorosłych stosujących go przez 52 tygodnie) [35].

Kontrowersje dotyczą leczenia podtrzymującego. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zalecane jest leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy trwające 4 tygodnie [36]. W tym czasie u zdecydowanej większości pacjentów następuje poprawa kliniczna. Po ustąpieniu zmian pacjenci zazwyczaj stosują preparat „na życzenie” (ang. *on demand*), to znaczy w przypadku pojawienia się nowych zmian do czasu ponownego ich ustąpienia. Jednak, jak wykazała Saraceno i wsp. [37], korzystniejsze wydaje się stałe profilaktyczne aplikowanie leku dwa razy w tygodniu: takie postępowania znacznie zmniejsza ryzyko nawrotu zmian skórnych w porównaniu ze stosowaniem preparatu „na życzenie”.

PIŚMIENNICTWO

- Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G. i wsp. Leczenie łuszczycy zwyczajnej — rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegl. Dermatol.* 2012; 99: 83–96.
- Bewley A., Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25 (supl. 4): 9–14.
- Neri L., Miracapillo A. Treatment adherence and real-life effectiveness of topical therapy in patients with mild or moderate psoriasis: uptake of scientific evidence in clinical practice and dermatologists' preferences for alternative treatment options. *Ital. Dermatol. Venereol.* 2015; 150: 19–26.
- Szepietowski J., Kaszuba A., Chodorowska G., Adamski Z., Reich A. Miejsce preparatu złożonego kalcyptriolu i dipropionianu betametonu w maści w leczeniu zewnętrznym łuszczycy: opinia ekspercka. *Dermatol. Klin.* 2011; 13: 119–125.
- Reich A., Szepietowski J. Rekomendowane połączenie kalcyptriolu i dipropionianu betametonu w nowym podłożu żelowym do leczenia łuszczycy skóry gładkiej i skóry owłosionej głowy. *Dermatol. Klin.* 2013; 15: 39–41.
- Shepherd J., Taheri A., Feldman SR. Once-daily topical treatment for psoriasis: calcipotriene + betamethasone two-compound topical formulation. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2013; 7: 19–22.
- Guenther L., van de Kerkhof P.C., Snellman E. i wsp. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br. J. Dermatol.* 2002; 147: 316–323.
- Kragballe K., Noerrelund K.L., Lui H. i wsp. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 1167–1173.
- Ortonne J.P., Kaufmann R., Lecha M., Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind trial. *Dermatology* 2004; 209: 308–313.
- Langley R.G., Gupta A., Papp K., Wexler D., Østerdal M.L., Curčić D. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: a randomized, controlled clinical trial. *Dermatology* 2011; 222: 148–156.
- Kragballe K., Austad J., Barnes L. i wsp. Efficacy results of a 52-week, randomized, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2006; 213: 319–326.
- Hendriks A.G., Keijsers R.R., de Jong E.M., Seyger M.M., van de Kerkhof P.C. Efficacy and safety of combinations of first-line topical treatments in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2013; 27: 931–951.
- Mason A.R., Mason J., Cork M., Dooley G., Hancock H. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 3: CD005028.
- Yan R., Jiang S., Wu Y., Gao X.H., Chen H.D. Topical calcipotriol/betamethasone dipropionate for psoriasis vulgaris: A systematic review. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2016; 82: 135–144.
- Clarés B.W., Houwing R., Sindrup J.H., Wigchert S. The DESIRE study — psoriasis patients' satisfaction with topical treatment using a fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate in daily clinical practice. *Eur. J. Dermatol.* 2009; 19: 581–585.
- Lambert J., Hol C.W., Vink J. Real-life effectiveness of once-daily calcipotriol and betamethasone dipropionate gel vs. ointment formulations in psoriasis vulgaris: final analysis of the 52-week PRO-long study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29: 2349–2355.
- Reich K., Zschocke I., Bachelez H. i wsp. Efficacy of a fixed combination of calcipotriol/betamethasone dipropionate topical gel in adult patients with mild to moderate psoriasis: blinded interim analysis of a phase IV, multicenter, randomized, controlled, prospective study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29: 1156–1163.
- Feldman S.R., Levi E., Pathak P., Kakatkar S., Balkrishnan R. Using a single product (calcipotriene/betamethasone topical suspension) vs multiple products to manage body and scalp psoriasis: comparisons in resource utilization and costs. *J. Med. Econ.* 2013; 16: 1405–1413.
- Queille-Roussel C., Clonier F., Olesen M. Alternative treatment with calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel in psoriasis vulgaris using a short-contact approach. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171: 1596–1598.
- Augustin M., Mrowietz U., Bonnekoh B. i wsp. 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: 667–682.
- Norsgaard H., Kurdykowski S., Descargues P. i wsp. Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. *Arch. Dermatol. Res.* 2014; 306: 719–729.
- Kragballe K., Austad J., Barnes L. i wsp. 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: 1155–1160.
- Kragballe K., van de Kerkhof P. Pooled safety analysis of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel for the treatment of psoriasis on the body and scalp. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28 (supl. 2): 10–21.
- Van Geel M.J., Mul K., Oostveen A.M., van de Kerkhof P.C., de Jong E.M., Seyger M.M. Calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in mild-to-moderate paediatric psoriasis: long-term daily clinical practice data in a prospective cohort. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171: 363–369.
- Jemec G.B., Ganslandt C., Ortonne J.P. i wsp. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59: 455–463.
- Van de Kerkhof P.C., Hoffmann V., Anstey A. i wsp. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2009; 160: 170–176.
- Jemec G.B., van de Kerkhof P.C., Enevold A., Ganslandt C. Significant one week efficacy of a calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25: 27–32.
- Daudén E., Bewley A., Lambert J., Girolomoni G., Cambazard F., Reich K. Expert recommendations: the use of the fixed combination calcipotriol and betamethasone dipropionate gel for the topical treatment of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28 (supl. 2): 22–32.
- Ortonne J.P., Ganslandt C., Tan J., Nordin P., Kragballe K., Segaeert S. Quality of life in patients with scalp psoriasis treated with calcipotriol/betamethasone dipropionate scalp formulation: a randomized controlled trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2009; 23: 919–926.
- Mrowietz U., Macheleidt O., Eicke C. Effective treatment and improvement of quality of life in patients with scalp psoriasis by topical use of calcipotriol/betamethasone (Xamiol®-gel): results from the study in 721 patients. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2011; 9: 825–831.
- Luger T.A., Cambazard F., Larsen F.G. i wsp. A study of the safety and efficacy of calcipotriol and betamethasone dipropionate scalp formu-

- lation in the long-term management of scalp psoriasis. *Dermatology* 2008; 217: 321–328.
32. Oostveen A.M., de Jong E.M., Donders A.R., van de Kerkhof P.C., Seyger M.M. Treatment of paediatric scalp psoriasis with calcipotriene/betamethasone dipropionate scalp formulation: effectiveness, safety and influence on children's quality of life in daily practice. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29: 1193–1197.
 33. Eichenfield L.F., Ganslandt C., Kurvits M., Schlessinger J. Safety and efficacy of calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension in the treatment of extensive scalp psoriasis in adolescents ages 12 to 17 years. *Pediatr. Dermatol.* 2015; 32: 28–35.
 34. Gooderham M., Debarre J.M., Keddy-Grant J., Xu Z., Kurvits M., Goodfield M. Safety and efficacy of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in adolescents 12–17 years of age. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171: 1470–1477.
 35. Sticherling M., Augustin M., Boehncke W.H. i wsp. Therapy of psoriasis in childhood and adolescence — a German expert consensus. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2011; 9: 815–823.
 36. Charakterystyka produktu leczniczego Xamiol: http://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/xamiol_smpc_0.pdf (ostatnia aktualizacja: 16.11.2010 r.)
 37. Saraceno R., Camplone G., D'Agostino M. i wsp. 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: 30–33.