

# Piana zawierająca kalcypotriol oraz dipropionian betametazonu: podstawowe dowody potwierdzające jej stosowanie u pacjentów z łuszczycą zwyczajną. Narracyjny przegląd piśmiennictwa

Joanna Narbutt<sup>1</sup>, Rafał Czajkowski<sup>2</sup>, Aleksandra Lesiak<sup>1</sup>, Witold Owczarek<sup>3</sup>, Adam Reich<sup>4</sup>, Jacek C. Szepietowski<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Pciową i Immunodermatologii, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

<sup>3</sup>Klinika Dermatologiczna, Instytut Medycyny Wojskowej w Warszawie, Polska

<sup>4</sup>Zakład i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, Polska

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

*Tłumaczenie artykułu: Calcipotriene/betamethasone dipropionate foam – main evidence supporting its use in patients with psoriasis vulgaris. Adv Dermatol Allergol 2021; XXXVIII (5): 727–733. DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2021.110062>.*

## Streszczenie

Łuszczycą jest przewlekłą chorobą o podłożu autoimmunologicznym, która istotnie wpływa na wszystkie aspekty jakości życia pacjentów. U większości chorych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego, które z sukcesem poddawane jest terapii miejscowej. Najczęściej stosowane jest leczenie skojarzone analogiem witaminy D<sub>3</sub> (kalcypotriolem) z syntetycznym glikokortykosteroidem (dipropionianem betametazonu). Nośnik aerozolowy (piana) o właściwościach zmiękczających jest kolejną, po maści i żelu, postacią leku zwiększającą wachlarz możliwości terapeutycznych dostępnych pacjentom z łuszczycą. W artykule omówiono cechy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne piany zawierającej kalcypotriol + dipropionian betametazonu. Przytoczono wyniki głównych badań klinicznych z randomizacją dotyczących skuteczności, w tym wpływu na jakość życia i bezpieczeństwo piany w porównaniu z maścią, żelem oraz każdym ze składników stosowanych oddzielnie w postaci piany. Przywołano również wyniki badania podtrzymującego leczenia pianą kalcypotriol + dipropionian betametazonu oraz doniesienia o stosowaniu leku u pacjentów z łuszczycą w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

**Słowa kluczowe:** łuszczycą zwyczajną, kalcypotriol, dipropionian betametazonu, piana, leczenie miejscowe.

## Wprowadzenie

Łuszczycą zwyczajną jest przewlekłą chorobą zapalną. Zmiany mogą być małe i występować miejscowo lub pokrywać znaczne obszary ciała. Choroba istotnie wpływa na wszystkie aspekty jakości życia pacjentów. U większości pacjentów (ok. 80%) nasilenie zmian łuszczycowych jest łagodne do umiarkowanego [1]. Według badań epidemiologicznych częstość występowania łuszczycy w populacji dorosłej wynosi od 0,09% do 11,4%, a w większości krajów rozwiniętych – od 1,5% do 5%. Choroba ma znaczny udział w obciążaniu systemu opieki zdrowotnej i społeczeństwa [2].

Spośród terapii rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) w leczeniu miejscowym łuszczycy skóry gładkiej o niewielkim nasileniu najczęściej wykorzystywane jest leczenie pochodną witaminy D<sub>3</sub> – kalcypotriolem (Cal), w połączeniu z syntetycznym glikokortykosteroidem – dipropionianem betametazonu (BD). Stosowane w skojarzeniu kalcypotriol i dipropionian betametazonu mają silniejsze działanie niż każdy z tych składników odrębnie [3]. Aktualnie dostępne są trzy preparaty zawierające Cal/BD w różnych postaciach: maści, żelu oraz piany. Cal/BD w postaci maści i żelu, które zostały zarejestrowane pierwsze, mają dobrze udokumentowaną skuteczność w leczeniu miejscowym łuszczycy [4, 5]. U wielu pacjentów choroba nie jest jednak wystarczająco

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. n. med. Adam Reich, Zakład i Klinika Dermatologii, Uniwersytet Rzeszowski, ul. Szopena 2, 35-055 Rzeszów, Polska, tel.: +48 605 076 722, e-mail: [adi\\_medicalis@go2.pl](mailto:adi_medicalis@go2.pl)

**Otrzymano:** 13.06.2021, **zaakceptowano:** 22.06.2021.

*This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>)*

kontrolowana. Sukces terapeutyczny zależy zarówno od skuteczności leków, jak i od stosowania się chorych do zaleceń, które uwarunkowane są satysfakcją pacjentów z leczenia. Na regularne stosowanie ma duży wpływ podłoże leku, które może nie być akceptowane przez pacjenta (zbyt tłuste, o nieprzyjemnym zapachu, wymagające zbyt dużo czasu na aplikację), oraz czas do uzyskania efektów terapeutycznych. Zbyt długi czas odpowiedzi na leczenie zniechęca pacjentów do regularnego miejscowego stosowania leków [6, 7]. Formuła piany aerozolowej o właściwościach emolientowych, stosowanej raz dziennie, została opracowana, aby zwiększyć możliwości terapeutyczne w leczeniu miejscowym łuszczycy. Chociaż piana zawiera Cal/BD w tym samym stężeniu co maść i żel, formuła leku determinuje jej unikalne właściwości przekładające się na efekty terapeutyczne.

### Farmakokinetyka i farmakodynamika piany Cal/BD

Skuteczność leczenia miejscowego zależy między innymi od stopnia przenikania substancji czynnych w głąb skóry, a także ich biodostępności. Po odparowaniu propelentów substancje czynne mogą pozostać w roztworze, tworząc roztwór przesycony, bądź krystalizować. Przeprowadzono porównanie maści oraz piany, zawierających Cal/BD, w zakresie zdolności penetracji substancji aktywnych. Wykazano brak tworzenia kryształów w przesyconej formie aerozolu przez co najmniej 26 godzin w porównaniu z pojawiającymi się kryształami kalcypotriolu i betametazonu bezpośrednio po aplikacji maści [8]. Stopień penetracji i biodostępności Cal/BD odpowiednio w formie piany aerozolowej i maści określono na podstawie badania *in vitro* oraz *ex vivo*. Podanie ostatecznej formy piany przyczyniło się do znacząco wyższych stężeń Cal ( $p = 0,001$ ) i BD ( $p = 0,002$ ) w skórze ucha świni w porównaniu z maścią. Jednocześnie wykazano, że większa ilość Cal i BD w porównaniu z maścią w warunkach *ex vivo* dyfunduje z przesyconego roztworu piany do skóry ludzkiej [9].

Pomiędzy różnymi preparatami Cal/BD, pomimo że zawierają taką samą dawkę każdego ze składników, występują istotne różnice farmakodynamiczne. Miarą siły glikokortykosteroidu oraz jego zdolności do dyfuzji jest stopień blednięcia skóry (test wazokonstrykcji) po aplikacji na skórę [10]. W badaniach klinicznych I fazy wykazano, że piana Cal/BD powodowała istotne zwężenie naczyń krwionośnych skóry w porównaniu z maścią Cal/BD ( $p = 0,001$ ) i maściami zawierającymi średnio silne glikokortykosteroidy – acetonid fluocynolonu ( $p < 0,001$ ) [11] i maślan hydrokortyzonu ( $p < 0,001$ ) [12]. Jednocześnie blednięcie skóry po pianie Cal/BD było porównywalne z maścią oraz z pianą BD (odpowiednio  $p = 0,30$  i  $p = 0,83$ ) i istotnie mniejsze względem bardzo silnych glikokortykosteroidów, takich jak propionian klobetazolu w kremie ( $p < 0,001$ ) [11, 12].

### Skuteczność piany Cal/BD w badaniach klinicznych

Skuteczność 4-tygodniowej terapii pianą Cal/BD określono w kontrolowanych badaniach klinicznych II oraz III fazy, do których włączono łącznie około 1100 pacjentów z łuszczycą zwykłą (tab. 1) [13–15]. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach była ocena sukcesu terapeutycznego zdefiniowanego jako poprawa oceny nasilenia choroby według lekarza (PGA) o co najmniej dwa stopnie w pięciostopniowej skali po 4 tygodniach terapii. W praktyce oznaczało to, że pacjenci ze zmianami łagodnymi w chwili kwalifikacji do badania musieli osiągnąć stan „bez zmian” łuszczycowych, natomiast pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą w momencie kwalifikacji musieli osiągnąć stan „bez zmian” łuszczycowych lub „prawie bez zmian” łuszczycowych.

W badaniu II fazy Lebwohl i wsp. porównali skuteczność piany Cal/BD z monoterapią CAL i BD w takiej samej postaci [13]. Do badania włączono dorosłych pacjentów z łuszczycą kończyn i tułowia o co najmniej umiarkowanym nasileniu oraz łuszczycą owłosionej skóry głowy. Po 4 tygodniach leczenia sukces terapeutyczny wystąpił u 45,0% pacjentów leczonych pianą Cal/BD w porównaniu z 14,9% pacjentów leczonych pianą Cal ( $p < 0,001$ ) oraz 30,7% pacjentów leczonych pianą BD ( $p = 0,047$ ). Ponadto istotnie większy odsetek pacjentów z łuszczycą owłosionej skóry głowy leczonych pianą Cal/BD osiągnął sukces terapeutyczny w porównaniu z leczonymi pianą Cal (53,0% vs 35,6%,  $p = 0,021$ ), czego nie zaobserwowano w porównaniu z pianą BD (47,5%;  $p = 0,45$ ). W każdej z grup wykazano poprawę średniego zmodyfikowanego wskaźnika nasilenia łuszczycy i pola zmian (mPASI) względem stanu wyjściowego, przy czym różnica pomiędzy pianą Cal/BD była istotna statystycznie względem zarówno piany Cal, jak i piany BD ( $p < 0,001$  dla obu porównań) [13].

W kolejnym badaniu II fazy, przeprowadzonym przez Koo i wsp., porównano skuteczność piany Cal/BD z maścią Cal/BD u pacjentów z łuszczycą kończyn i tułowia [14]. Stwierdzono, że sukces terapeutyczny wystąpił u 54,6% pacjentów stosujących pianę Cal/BD w porównaniu z 43,0% pacjentów stosujących maść ( $p = 0,025$ ). Pacjenci stosujący pianę Cal/BD w porównaniu z pacjentami stosującymi maść w czasie 4 tygodni uzyskali istotnie mniejszy wynik mPASI ( $p = 0,005$ ). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła 50-procentowa lub 75-procentowa redukcja mPASI, był większy w grupie stosujących pianę Cal/BD w porównaniu z maścią, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie (tab. 2) [14].

W badaniu III fazy PSO-FAST porównano terapię pianą Cal/BD z nośnikiem bez składnika aktywnego (placebo). Do badania włączono pacjentów z co najmniej umiarkowaną łuszczycą kończyn i tułowia [15]. Po 4-tygodniowej terapii sukces terapeutyczny wystąpił u 53,3%

**Tabela 1.** Metodologia kluczowych badań z randomizacją oceniających skuteczność i bezpieczeństwo piany Cal/BD u pacjentów z łuszczycą

Badanie	Plan badania	Czas obserwacji	N	Główne kryteria włączenia	Grupy terapeutyczne (n)	Pierwszorzędowy punkt końcowy
Lebwohl 2016 [13]	faza II, z randomizacją, podwójnie ślepa próba, równoległe grupy, wieloośrodkowe	4 tygodnie	302	wiek $\geq$ 18 lat, nasilenie łuszczycy przynajmniej łagodne*, BSA $\leq$ 30% (tułów, kończyny, głowa), mPASI $\geq$ 2 (tułów i/lub kończyny)	Cal/BD piana 1 raz dziennie (100) Cal 1 raz dziennie (101) podłoże piany 1 raz dziennie (101)	sukces leczenia: odsetek pacjentów osiągających czystą lub prawie czystą skórę, poprawa o $\geq$ 2 według skali PGA
Koo 2016 [14]	faza II, z randomizacją, zaślepione dla badacza, równoległe grupy, wieloośrodkowe	4 tygodnie	376	wiek $\geq$ 18 lat, nasilenie łuszczycy przynajmniej łagodne*, BSA 2–30%, mPASI $\geq$ 2 (tułów i/lub kończyny)	Cal/BD piana 1 raz dziennie (141) Cal/BD maść 1 raz dziennie (135) podłoże piany 1 raz dziennie (49) podłoże maści 1 raz dziennie (51)	
PSO-FAST (2015) [15]	faza III, z randomizacją, podwójnie ślepa próba, równoległe grupy, wieloośrodkowe	4 tygodnie	426	wiek $\geq$ 18 lat, nasilenie łuszczycy przynajmniej łagodne*, BSA 2–30%, mPASI $\geq$ 2 (tułów i/lub kończyny)	Cal/BD piana 1 raz dziennie (323) podłoże piany 1 raz dziennie (103)	
PSO-ABLE (2017) [16]	faza III, z randomizacją, zaślepione dla badacza, równoległe grupy, wieloośrodkowe	12 tygodni	463	wiek $\geq$ 18 lat, łuszczycy o nasileniu od łagodnej do ciężkiej*, BSA 2–30% (tułów, kończyny), mPASI $\geq$ 2 (tułów i/lub kończyny)	Cal/CD piana 1 raz dziennie (183) Cal/BD żel 1 raz dziennie (188) podłoże piany 1 raz dziennie (47) podłoże żelu 1 raz dziennie (43)	
PSO-LONG (2020) [18]	faza III, z randomizacją, podwójnie ślepa próba, równoległe grupy, wieloośrodkowe	4 tygodnie, otwarte przechodzące w 52-tygodniową proaktywną fazę randomizowaną	650	wiek $\geq$ 18 lat, nasilenie łuszczycy przynajmniej łagodne*, BSA 2–30%, mPASI $\geq$ 2 (tułów i/lub kończyny)	faza otwarta Cal/BD 1 raz dziennie (650) randomizowana faza podtrzymująca: Cal/BD leczenie proaktywne dwa razy w tygodniu (272) Cal/BD leczenie reaktywne (273)	czas do pierwszego nawrotu choroby definiowany według skali PGA jako wystąpienie zmian przynajmniej o nasileniu łagodnym u pacjentów, którzy osiągnęli czystą lub prawie czystą skórę

\*Na podstawie PGA; Cal – kalcyotropiol 50  $\mu$ g/g, BD – betametazon 0,5 mg/g w postaci dipropionianu, BSA (body surface area) – powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe; mPASI (modified psoriasis area and severity index) – zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian, N – liczba uczestników, n – liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy, PGA (physician's global assessment) – ocena badacza.

pacjentów stosujących pianę Cal/BD w porównaniu z 4,8% stosujących sam nośnik ( $p < 0,001$ ). Zmniejszenie mPASI zaobserwowano już po pierwszym tygodniu stosowania Cal/BD względem braku leczenia aktywnego. Po 4-tygodniowej terapii pianą Cal/BD względem leczonych nośnikiem odnotowano zarówno istotnie większe średnie procentowe zmniejszenie mPASI (71,9% vs 25,8%,  $p < 0,001$ ), jak i odsetek pacjentów z redukcją mPASI o co najmniej 75% i 50% (tab. 2) [15].

Skuteczność piany Cal/BD oceniono również względem żelu Cal/BD w 12-tygodniowym badaniu III fazy, PSO-ABLE (tab. 1) [16]. Do badania włączono pacjentów z łuszczycą o nasileniu od łagodnego do ciężkiego we-

dług oceny PGA, którzy mieli wskazanie do leczenia miejscowego. Pierwszorzędowy punkt końcowy (sukces terapeutyczny) zdefiniowano podobnie jak w poprzednich badaniach, przy czym główną analizę stanowiło porównanie skuteczności 4-tygodniowej terapii pianą względem 8-tygodniowej terapii żelem. Sukces terapeutyczny osiągnęto o 15,8% więcej pacjentów leczonych pianą w porównaniu z leczonymi żelem ( $p < 0,001$ ) (tab. 2). Przewaga piany Cal/BD dotyczyła wszystkich trzech grup zaawansowania zmian łuszczycowych, tj.: łuszczycy łagodnej (18,9% vs 0%), łuszczycy umiarkowanej (44,8% vs 31,6%) oraz łuszczycy ciężkiej (50,0% vs 15,8%). Mediana czasu do osiągnięcia sukcesu terapeutycznego wyniosła

**Tabela 2.** Skuteczność Cal/BD w pianie w kluczowych badaniach z randomizacją fazy II i III u pacjentów z łuszczycą

Badanie	Porównanie	Czas obserwacji	Sukces leczenia*		Różnice w średniej mPASI (95% CI)	Odsetek pacjentów osiągających mPASI75	Odsetek pacjentów osiągających mPASI50	Różnice w średniej zmianie nasilenia VAS <sup>§</sup> (95% CI)
			Wsółczynnik	OR (95% CI)				
Lebwohl 2016 [13]	Cal/BD piana vs Cal w pianie	4 tygodnie	45.0% vs 14.9%	4,34 (2,16–8,72) $p < 0,001$	–2,03 (–2,63; –1,43) $p < 0,001$	49% vs 18% $p < 0,001$	80% vs 44% $p \leq 0,003$	–15,3 (–21,4; –9,1) $p < 0,001$
	Cal/BD piana vs BD w pianie	4 tygodnie	45.0% vs 30.7%	1,81 (1,00–3,26) $p = 0,047$	–1,19 (–1,80; 0,59) $p < 0,001$	49% vs 34% $p = \text{NS}$	80% vs 59% $p \leq 0,003$	–3,2 (–9,4; 3,0) $p = 0,31$
Koo 2016 [14]	Cal/BD piana vs Cal/BD maść	4 tygodnie	54.6% vs 43.0%	1,7 (1,1–2,8) $p = 0,025$	–0,6 (–1,1; –0,2) $p = 0,005$	50,4% vs 40,7% $p = 0,052$	80,9% vs 74,8% $p = 0,17$	–3,3 (NR) $p = \text{NR}$
	Cal/BD piana vs podłoże piany	4 tygodnie	53.3% vs 4.8%	30,3 (9,7–94,3) $p < 0,001$	–3,3 (–3,9; –2,7) $p < 0,001$	52,9% vs 8,2% $p < 0,001$	82,3% vs 28,0% $p < 0,001$	–20,4 (–25,2; 15,6) $p < 0,001$
PSO-ABLE [16, 23]	Cal/BD piana vs Cal/BD żel	4 tygodnie 8 tygodni	38.3% vs 22.5%	2,55 (1,46–4,46) $p < 0,001$	–0,59 (–1,11; –0,06) $p = 0,028$	52,1% vs 34,6% $p < 0,001$	–	–1,93 (–5,78; 1,93) $p = 0,33$

\*Pierwszorzędowy punkt końcowy we wszystkich badaniach; <sup>§</sup>na 100 mm wizualnej skali analogowej VAS (visual analogue scale), gdzie 0 oznacza – brak, 100 – najbardziej ciężkie; Cal – kalcypotriol 50 µg/g, BD – betametazon 0.5 mg/g w postaci dipropionianu, DLQI – Dermatology Life Quality Index; mPASI (modified psoriasis area and severity index) – zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian, NR – nieraportowane, OR (odds ratio) – iloraz szans.

6 tygodni wśród leczonych pianą oraz była niemożliwa do oszacowania wśród leczonych żelem (12 tygodni trwania badania było okresem zbyt krótkim, by u połowy pacjentów wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy). W całym okresie obserwacji średni wskaźnik mPASI był niższy w grupie osób leczonych pianą Cal/BD względem osób leczonych żelem. Jednocześnie zmiana wskaźnika mPASI względem poziomu wyjściowego dla 4-tygodniowej terapii pianą Cal/BD w porównaniu z 8-tygodniową terapią żelem Cal/BD była istotnie większa ( $p = 0,028$ ). Czterotygodniowe leczenie pianą w porównaniu z 8-tygodniowym leczeniem żelem znacząco częściej prowadziło do istotnej statystycznie redukcji wskaźnika mPASI na wszystkich poziomach: mPASI50 ( $p = 0,005$ ), mPASI75 ( $p = 0,001$ ) i mPASI90 ( $p = 0,009$ ) [16]. Większa skuteczność piany Cal/BD względem żelu Cal/BD zaobserwowana w populacji ogólnej pacjentów z badania PSO-ABLE utrzymywała się również u chorych z cięższą postacią choroby. W analizie dodatkowej badania PSO-ABLE, ograniczonej do chorych z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, istotnie więcej pacjentów leczonych pianą Cal/BD względem leczonych żelem osiągało mPASI75 w 4. ( $p = 0,001$ ), 8. ( $p < 0,001$ ) i 12. tygodniu ( $p = 0,006$ ) oraz PASI90 w 4. ( $p = 0,02$ ) i 8. tygodniu ( $p = 0,012$ ) [17].

W badaniu PSO-LONG zbadano skuteczność długoterminowego, podtrzymującego leczenia łuszczycy pianą Cal/BD w porównaniu z nośnikiem (brakiem leczenia aktywnego) (tab. 1) [18]. Do badania włączono chorych, u których wcześniej wystąpił sukces terapeutyczny po

4 tygodniach leczenia pianą Cal/BD. Leczenie podtrzymujące polegało na stosowaniu 2 razy w tygodniu piany Cal/BD (*proactive treatment*) lub podłoża piany (*reactive treatment*) przez 52 tygodnie w miejscu zmian, które ustąpiły podczas otwartej fazy badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas do wystąpienia pierwszego nawrotu zdefiniowanego jako wystąpienie co najmniej umiarkowanego nasilenia łuszczycy w pięciostopniowej skali PGA. Jeżeli wystąpił nawrót choroby, pacjenci stosowali ratunkowe leczenie pianą Cal/BD raz dziennie przez 4 tygodnie, bez względu na przypisanie do grupy. Wyniki badania PSO-LONG wykazały, że długoterminowe leczenie pianą Cal/BD wiązało się z wydłużeniem czasu do pierwszego nawrotu oraz zmniejszeniem liczby nawrotów choroby. W grupie osób stosujących leczenie podtrzymujące pianą Cal/BD w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego mediana czasu do wystąpienia pierwszego nawrotu wyniosła 56 dni w porównaniu z 30 dniami, a ryzyko wystąpienia nawrotu było mniejsze o 43% (HR = 0,57; 95% CI: 47–69%;  $p < 0,001$ ). Proaktywne leczenie pianą Cal/BD wiązało się również z tendencją do mniejszej częstości nawrotów o większym nasileniu w stosunku do poziomu wyjściowego (tj. mPASI  $\geq 125\%$ ). Liczba pacjentów z nawrotem i mPASI  $\geq 125\%$  była prawie 4 razy mniejsza w grupie osób leczonych proaktywnie względem osób leczonych reaktywnie (4 vs 17). Pacjenci stosujący długoterminową terapię pianą Cal/BD byli w remisji (tj. PGA  $< 2$ ) przez dodatkowe 41 dni rocznie w porównaniu z grupą bez leczenia aktywnego ( $p < 0,001$ ). Wystąpienie pozytywnych efektów zdrowot-

nych było uwarunkowane dłuższym o 37,5 dnia rocznie sumarycznym okresem leczenia pianą Cal/BD [18]. W całym okresie obserwacji badania PSO-LOG odsetek pacjentów, którzy przedwcześnie zakończyli badanie, wyniósł 53,9%. Jednak powyższy odsetek mieścił się w przewidywanym zakresie obserwowanym wcześniej w innych długoterminowych badaniach z Cal/BD [19].

### Wpływ piany Cal/BD na jakość życia w badaniach klinicznych

Czynniki związane ze zmniejszeniem jakości życia chorych na łuszczycę są dobrze poznane. Najbardziej dokuczliwym objawem jest świąd, a ustąpienie świądu stanowi podstawową potrzebę podawaną przez około 75% chorych na łuszczycę [20]. Świąd zaburza sen chorych, wzmacnia poczucie stresu i stygmatyzacji, a obecność widocznych zmian chorobowych na skórze obniża samoocenę chorych oraz samopoczucie.

W badaniach klinicznych wpływ stosowania piany Cal/BD na świąd oceniano za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ocenie nasilenia świądu przez pacjenta w skali VAS pomiędzy grupą leczoną przez 4 tygodnie pianą Cal/BD a grupą leczoną żelem lub maścią Cal/BD albo pianą BD [13, 14, 16]. Natomiast 4-tygodniowa terapia pianą Cal/BD prowadziła do istotnego zmniejszenia nasilenia świądu w porównaniu z 4-tygodniową terapią pianą Cal ( $p = 0,002$ ) [13]. Zmniejszenie nasilenia świądu następowało szybko – już po 5 dniach od rozpoczęcia leczenia u 53% pacjentów leczonych Cal/BD wystąpiło zmniejszenie o  $\geq 70\%$  względem poziomu wyjściowego [21]. Wyniki zbiorczej analizy obejmującej trzy 4-tygodniowe badania wskazują, że stosowanie piany Cal/BD w porównaniu z nośnikiem (brak leczenia aktywnego) wiązało się szybkim zmniejszeniem świądu u pacjentów najbardziej obciążonych, tj. z wyjściowym nasileniem świądu w skali VAS  $> 40$  ( $n = 484$ ). Zmniejszenie nasilenia świądu o co najmniej 70% względem stanu początkowego w tej grupie wystąpiło u 79,3% pacjentów leczonych Cal/BD względem 38,1% otrzymujących nośnik ( $p < 0,001$ ) [22]. Jednocześnie skumulowane wyniki z badań PSO-ABLE i PSO-FAST wskazują na istotną statystycznie przewagę 4-tygodniowej terapii pianą Cal/BD względem braku leczenia aktywnego w zmniejszaniu o co najmniej 70% bezsenności spowodowanej świądem względem stanu początkowego, mierzonej skalą VAS ( $p < 0,001$ ) [22]. Terapia pianą Cal/BD względem żelu Cal/BD nie różniła się istotnie pod względem zmniejszenia bezsenności spowodowanej świądem [23].

Jakość życia pacjentów z łuszczycą oceniana jest najczęściej za pomocą chorobowo specyficznego kwestionariusza *Dermatology Life Quality Index* (DLQI). DLQI jest stosowany w ponad 40 różnych chorobach skóry. Wynik kwestionariusza mieści się w zakresie od 0 do 30 (im wyższa jest liczba punktów, tym większy jest wpływ

choroby dermatologicznej na jakość życia) [24]. Ponadto 4-tygodniowa terapia pianą Cal/BD powodowała istotną poprawę jakości życia mierzoną DLQI względem terapii pianą Cal ( $p < 0,001$ ), a także brakiem leczenia aktywnego ( $p < 0,001$ ) [21] i nie różniła się względem leczenia żelem Cal/BD [23] i pianą BD [13]. W badaniu PSO-ABLE po 4 tygodniach terapii znamienne większy odsetek pacjentów leczonych pianą Cal/BD osiągnął wynik DLQI wskazujący na brak upośledzenia jakości życia przez łuszczycę (0 lub 1 punktów; 45,7%) w porównaniu z leczonymi żelem (32,4%;  $p = 0,013$ ). Analogiczny rezultat stwierdzono po 12 tygodniach obserwacji – leczeni pianą Cal/BD częściej osiągnęli wynik DLQI wskazujący na brak upośledzenia jakości życia przez łuszczycę (0 lub 1) niż leczeni żelem (60,5% vs 44,1%;  $p = 0,003$ ) [23].

Kwestionariusz DLQI nie jest jedynym wykorzystywanym do oceny jakości życia pacjentów z łuszczycą. Innym często stosowanym kwestionariuszem jest *Psoriasis Quality of Life Questionnaire-12* (PQoL-12), który składa się z 12 pytań odnoszących się do wpływu choroby na m.in. pewność siebie, poczucie bezradności, zaktopotania i samopoczucia oraz natężenia świądu, podrażnienia i bólu skóry. Całkowity wynik kwestionariusza mieści się w zakresie od 0 do 120, gdzie wyższa wartość oznacza gorszą jakość życia [25]. W badaniu PSO-ABLE po 4 tygodniach leczenia pianą Cal/BD wystąpiła istotna statystycznie poprawa jakości życia mierzona kwestionariuszem PQoL-12 w porównaniu z żelem Cal/BD ( $p = 0,029$ ). Poprawa utrzymywała się przez pozostały okres obserwacji, tj. do 12 tygodni, jednak różnica pomiędzy grupami nie była już istotna statystycznie [23].

Jakość życia pacjentów z łuszczycą może być mierzona również za pomocą generycznych kwestionariuszy, takich jak *EuroQoL-5D-5L* (EQ-5D-5L). W badaniu PSO-FAST po 4 tygodniach leczenia pianą Cal/BD nastąpiła istotna poprawa ogólnej jakości życia (mierzona EQ-5D-5L Index) w porównaniu z brakiem leczenia aktywnego ( $p = 0,005$ ). Po 4-tygodniowej terapii pianą Cal/BD odsetek pacjentów niedoświadczających bólu lub dyskomfortu, jednego z wymiarów kwestionariusza, wzrósł ponad 2-krotnie względem poziomu wyjściowego i był istotnie większy w porównaniu z grupą nieotrzymującą leczenia aktywnego (68,4% vs 43,0%;  $p < 0,001$ ). Średnie zmiany ogólnej jakości życia po 4 tygodniach leczenia pianą Cal/BD były takie same bez względu na wyjściowe nasilenie choroby (0,08 dla łuszczycy łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej) [21]. W celu zmierzenia wpływu choroby na najważniejsze problemy związane z łuszczycą skonstruowano specyficzną chorobowo odmianę kwestionariusza generycznego EQ-5D zawierającą dodatkowo dwie domeny: podrażnienie skóry i pewność siebie (EQ-5D-5L-PSO). W badaniu PSO-ABLE po 4 tygodniach terapii pianą Cal/BD uzyskano znamienne większą poprawę ogólnej jakości życia (mierzoną EQ-5D-5L-PSO Index) w porównaniu z żelem Cal/BD ( $p < 0,001$ ). Po 8 i 12 tygodniach leczenia poprawa jakości życia była większa w grupie osób leczonych pianą

Cal/BD względem osób leczonych żelem Cal/BD, jednak różnica nie była istotna statystycznie [23].

Ponieważ łuszczyca jest chorobą przewlekłą, każdy nawrót lub zaostrzenie choroby wpływa negatywnie na jakość życia pacjenta mierzoną zarówno generycznymi kwestionariuszami jakości życia (EQ-5D), jak i kwestionariuszami stosowanymi u pacjentów z chorobami skóry (DLQI, PQoL-12). Z tego względu utrzymanie długotrwałej remisji jest kluczowe nie tylko w przypadku poprawy klinicznych efektów terapii, lecz także jakości życia chorych [26, 27].

### Bezpieczeństwo w badaniach klinicznych

Miejscowe leczenie za pomocą glikokortykosteroidów i analogów witaminy D jest powszechnie stosowane, jednak aplikowane długoterminowo i na dużą powierzchnię ciała może powodować miejscowe działania niepożądane oraz ogólnoustrojowe. Badania kliniczne z randomizacją wykazały, że 4-tygodniowa terapia pianą Cal/BD jest dobrze tolerowana. Podczas terapii pianą Cal/BD nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych (*adverse events* – AE) oraz działań niepożądanych leku (*adverse drug reactions* – ADR) w porównaniu z aktywnymi komparatorami (Cal/BD maścią, żelem i każdym z komponentów w monoterapii w pianie) oraz z placebo [13–15]. Według zbiorczej analizy 4-tygodniowych badań najczęściej raportowane AE wystąpiły u < 1% pacjentów leczonych pianą Cal/BD i dotyczyły zapalenia błony śluzowej nosa, bólu w miejscu aplikacji leku oraz podrażnienia skóry [28]. Większość AE była łagodna lub umiarkowana. Częstość występowania ADR podczas leczenia pianą Cal/BD była niska i wyniosła od 0,7% [14] do 7,6% [16]. Również podczas 12-tygodniowej terapii pianą Cal/BD większość AE była łagodna i umiarkowana, a ich częstość nie różniła się w porównaniu z częstością w grupie pacjentów stosujących żel Cal/BD [16]. W badaniach klinicznych III fazy potwierdzono brak wpływu zarówno 4-tygodniowego, jak i 12-tygodniowego leczenia pianą Cal/BD na homeostazę wapnia [13–16].

Podczas długoterminowej terapii podtrzymującej piana Cal/BD była dobrze tolerowana. W trakcie 52-tygodniowego badania nie zidentyfikowano nowych AE względem obserwowanych podczas leczenia krótkoterminowego. Częstość występowania AE była niska i w większości o łagodnym stopniu nasilenia. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u > 5% pacjentów, dotyczyły łagodnych zakażeń górnych dróg oddechowych i według badacza nie były związane ze stosowaniem leku. Nie zaobserwowano atrofii skóry. Leczenie proaktywne pianą Cal/BD nie zaburzało osi HPA ani nie miało istotnego klinicznie wpływu na metabolizm wapnia. Częstość występowania ciężkich AE oraz AE związanych z leczeniem na 100 pacjentolat była podobna w grupie leczonych proaktywnie Cal/BD w porównaniu ze stosują-

cymi nośnik (leczenie reaktywne) i wyniosła odpowiednio 8,3 vs 7,9 oraz 2,8 vs 4,5 [18].

### Skuteczność w rzeczywistej praktyce klinicznej

Pozytywne efekty leczenia pianą Cal/BD mają odzwierciedlenie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W prospektywnym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Niemczech określono skuteczność 4-tygodniowego leczenia pianą Cal/BD u 410 pacjentów z łuszczycą [28, 29]. Nasilenie łuszczycy mierzone przez badacza (IGA) po 4 tygodniach leczenia pianą Cal/BD było istotnie mniejsze w porównaniu ze stanem początkowym ( $p < 0,001$ ). Największa korzyść kliniczna wystąpiła u pacjentów z ciężką łuszczycą (wyjściowa wartość IGA = 4) – odsetek pacjentów, u których wystąpił sukces terapeutyczny (czysta lub prawie czysta skóra i poprawa o przynajmniej 2 punkty w IGA), był prawie dwukrotnie większy względem populacji ogólnej (43% vs 24%). Czterotygodniowa terapia pianą Cal/BD powodowała istotną redukcję PASI, powierzchni ciała zajętej łuszczycą (*body surface area* – BSA) oraz IGA względem poziomów wyjściowych ( $p < 0,001$  dla każdego porównania). Jednocześnie 43% pacjentów z łuszczycą po 4 tygodniach leczenia pianą Cal/BD nie doświadczyło negatywnego wpływu choroby na jakość życia (DLQI = 0/1) w porównaniu z 10% pacjentów przed rozpoczęciem leczenia [29]. Z kolei w prospektywnym badaniu przeprowadzonym w Hiszpanii określono satysfakcję z leczenia pianą Cal/BD u pacjentów z łuszczycą z BSA < 30%. Po 4 tygodniach leczenia pianą Cal/BD około 84% pacjentów było co najmniej usatysfakcjonowanych z zapobiegania oraz zmniejszania objawów wg *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM-9). Większość pacjentów (ponad 80%) oceniała stosowanie piany jako łatwe lub bardzo łatwe [30].

W praktyce klinicznej większość lekarzy zaleca pianę Cal/BD w leczeniu łuszczycy łagodnej do umiarkowanej. W badaniu przeprowadzonym w Niemczech wykazano, że korzyść kliniczną z leczenia pianą Cal/BD mogą odnieść również pacjenci z ciężką łuszczycą. Około 16% pacjentów wcześniej leczonych było lekami ogólnymi. Pomimo niepowodzenia wcześniejszego leczenia systemowego pacjenci ci odnieśli korzyść z miejscowego leczenia pianą Cal/BD, ponieważ tylko 5,8% pacjentów przedwcześnie zakończyło leczenie z powodu niepowodzenia leczenia [29].

### Podsumowanie

W badaniach klinicznych z randomizacją wykazano, że leczenie skojarzone kalcypitriolem i betametazonem w formie piany jest skuteczne w leczeniu łuszczycy zwyczajnej. Skuteczność ta jest wyższa niż preparatów w postaci maści lub żelu w większości punktów końcowych dotyczących zmniejszenia nasilenia łuszczycy, przy

zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa. Szybka odpowiedź na leczenie wraz z wysoką akceptowalnością przez pacjentów formuły piany może się przełożyć na lepsze przestrzeganie systematycznego stosowania, a w konsekwencji – do większej efektywności leczenia w rzeczywistej praktyce klinicznej. Terapia podtrzymująca pianą Cal/BD może zapewnić dłuższą remisję w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem reaktywnym, tj. wprowadzającym leczenie dopiero po wystąpieniu zmiany skórnej. Wyniki badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej są spójne z badaniami klinicznymi i potwierdzają, że piana Cal/BD jest skuteczna w całym spektrum nasilenia łuszczycy – jako lek pierwszego wyboru w terapii łuszczycy łagodnej i umiarkowanej lub jako leczenie wspomagające w leczeniu ogólnoustrojowym ciężkiej łuszczycy. Wyniki badania PSO-LONG potwierdziły, że terapia proaktywna z zastosowaniem CAL/BD w pianie wydłuża okres remisji w porównaniu z tradycyjnymi, reaktywnymi metodami leczenia (w których lek stosuje się na powstałe zmiany łuszczycowe). Zastosowanie terapii proaktywnej można uznać za przełom w podejściu do leczenia łuszczycy.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### References

1. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-50.
2. World Health Organization. (2016). Global report on psoriasis. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417> [Last accessed: 09.04.2021].
3. Reich A, Adamski Z, Chodorowska Z, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part I: Mild psoriasis. *Dermatol Rev* 2018; 105: 225-43.
4. Fleming C, Ganslandt C, Guenther L, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, parallel group, double-blind, exploratory study. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 465-71.
5. Papp KA, Guenther L, Boyden B, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 48-54.
6. Bewley A, Page B. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 9-14.
7. Pink AE, Jalili A, Berg P, et al. Rapid onset of action of calcipotriol/betamethasone dipropionate cutaneous foam in psoriasis, even in patients with more severe disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 1116-23.
8. Lind M, Nielsen KT, Scheffe LH, et al. Supersaturation of calcipotriene and betamethasone dipropionate in a novel aerosol foam formulation for topical treatment of psoriasis provides enhanced bioavailability of the active ingredients. *Dermatol Ther* 2016; 6: 413-25.
9. Hollesen Basse L, Olesen M, Lacour JP, et al. Enhanced in vitro skin penetration and antipsoriatic effect of fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate in an innovative foam vehicle. *J Invest Dermatol* 2014; 134: S33. abstr 192.
10. McKenzie AW, Stoughton RW. Methods for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol* 1962; 86: 608-10.
11. Queille-Roussel C, Bang B, Clonier F, Lacour JP. Enhanced vasoconstrictor potency of the fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate in an innovative aerosol foam formulation vs. other corticosteroid psoriasis treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1951-6.
12. Queille-Roussel C, Nielsen J, Lacour JP. Vasoconstrictor potency of fixed-dose combination calcipotriol (50 lg/g) and betamethasone dipropionate (0.5 mg/g) cutaneous foam versus other topical corticosteroids used to treat psoriasis vulgaris. *J Dermatol Treat* 2019; 30: 529-33.
13. Lebwohl M, Tying S, Bukhalo M, et al. Fixed combination aerosol foam calcipotriene 0.005% (cal) plus betamethasone dipropionate 0.064% (bd) is more efficacious than cal or bd aerosol foam alone for psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, multicenter, three-arm, phase 2 study. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016; 9: 34-41.
14. Koo J, Tying S, Werschler WP, et al. Superior efficacy of calcipotriene and betamethasone dipropionate aerosol foam versus ointment in patients with psoriasis vulgaris: a randomized phase II study. *J Dermatolog Treat* 2016; 27: 120-7.
15. Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P, et al. Efficacy and safety of calcipotriene plus betamethasone dipropionate aerosol foam in patients with psoriasis vulgaris – a randomized phase III study (PSO-FAST). *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 1468-77.
16. 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: 119-26.
17. Paul C, Leonardi C, Menter A, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam in patients with moderate-to-severe psoriasis: sub-group analysis of the PSO-ABLE study. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18: 405-11.
18. Lebwohl M, Kircik L, Lacour JP, et al. 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 Derm* 2021; 84: 1269-77.
19. 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: 1155-60.
20. Augustin M, Eissing L, Langenbruch A, et al. The German National Program on psoriasis health care 2005–2015: results and experiences. *Arch Dermatol Res* 2016; 308: 389-400.
21. Jalili A, Lebwohl M, Stein Gold L, et al. Itch relief in patients with psoriasis: effectiveness of calcipotriol plus betamethasone dipropionate foam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 709-17.
22. Cardiff University, School of Medicine. Department of Dermatology & Wound Healing. Clinical Activities. The Dermatology Life Quality Index (DLQI). <http://www.dermatology>

- org.uk/quality/dlqi/quality-dlqi.html [Last accessed: 09.04.2021].
23. Griffiths CE, Gold LS, Cambazard F, et al. Greater improvement in quality of life outcomes in patients using fixed-combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam versus gel: results from the PSO-ABLE study. *Euro J Dermatol* 2018; 28: 356-63.
  24. Shankar V, Ghosh S, Ghosh K, Chaudhuri U. PASI and PQOL-12 score in psoriasis: is there any correlation? *Indian J Dermatol* 2011; 56: 287-9.
  25. Leonardi C, Bagel J, Yamauchi P, et al. The aerosol foam formulation of the fixed combination calcipotriene plus betamethasone dipropionate improves the health-related quality of life in patients with psoriasis vulgaris: results from the randomized PSO-FAST study. *J Drugs Dermatol* 2016; 15: 981-7.
  26. Korman NJ, Zhao Y, Roberts J, et al. Impact of psoriasis flare and remission on quality of life and work productivity: a real-world study in the USA. *Dermatol Online J* 2016; 22: 13030.
  27. Ming-Ann H, James L, Robert W, et al. Frequency, prevalence, and burden of flares on patients with moderate to severe psoriasis: a retrospective cross-sectional analysis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis* 2017; 2: 64-70.
  28. Menter A, Gold LS, Koo J, et al. Fixed-combination calcipotriene plus betamethasone dipropionate aerosol foam is well tolerated in patients with psoriasis vulgaris: pooled data from three randomized controlled studies. *Skinmed* 2017; 15: 119-24.
  29. Gerdes S, Krakor M, Anger T, et al. Prospective, observational, non-interventional, multicentre study on the efficacy and tolerability of a new calcipotriol/betamethasone aerosol foam (Enstilar(R)) in patients with plaque psoriasis under daily practice conditions. *Dermatology* 2017; 233: 425-34.
  30. Velasco M, González-Fernández D, Rodríguez-Martín M, et al. Patient and physician satisfaction with calcipotriol and betamethasone dipropionate aerosol foam in the treatment of plaque psoriasis on the body. *Actas Dermosifiliogr* 2019; 110: 752-8.