

Efficacy and safety of agents containing betamethasone dipropionate and calcipotriol in topical therapy of psoriasis

Skuteczność i bezpieczeństwo preparatów zawierających dipropionian betametazonu i kalcypotriol w miejscowej terapii łuszczycy

Michał Adamczyk, Joanna Bartosińska, Dorota Krasowska

Department of Dermatology, Venereology and Paediatric Dermatology, Medical University of Lublin, Poland

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Polska

Dermatol Rev/Przeł Dermatol 2018, 105, 434–450

DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.77113>

CORRESPONDING AUTHOR/
ADRES DO KORESPONDENCJI:
Michał Adamczyk
Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Dermatologii
Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny
ul. Radziwiłłowska 13
20-081 Lublin, Polska
tel.: +48 693 522 384
e-mail: michaladamczyk1310@wp.pl

ABSTRACT

Glucocorticosteroids and vitamin D analogues are the most widely used topical agents in the treatment of psoriasis. Betamethasone dipropionate and calcipotriol in fixed-dose combination act synergistically on the pathogenesis of psoriasis, exerting both, anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-proliferative effects. Two-compound products are the most effective drugs among all topical anti-psoriasis agents; they are also very convenient in everyday use and well tolerated. For this reasons the Polish Dermatological Society recommends this agents as first-line treatment option in patients with scalp, glabrous skin and palmo-plantar psoriasis. Data from clinical trials provide evidence about safety and effectiveness of these two-compound products in long-term psoriasis management. Recently, a new formulation was marketed – a fixed-dose foam, which acts even stronger than previous products. In this review we present data justifying the use of betamethasone dipropionate/calcipotriol agents in the treatment of psoriasis, emphasizing their mode of action, efficacy and safety.

STRESZCZENIE

Glikokortykosteroidy oraz analogi witaminy D należą do najczęściej stosowanych leków w terapii miejscowej łuszczycy. Dipropionian betametazonu i kalcypotriol w preparacie łączonym uzupełniają się na poszczególnych etapach patogenezy choroby, szczególnie w zakresie działania immunosupresyjnego, immunomodulującego i antyproliferacyjnego. Preparaty te charakteryzują się najwyższą skutecznością spośród wszystkich leków dostępnych na rynku, są również wygodne w użyciu i dobrze tolerowane przez chorych. Z tego powodu są rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne jako leki pierwszego wyboru w leczeniu miejscowym łuszczycy skóry owłosionej głowy, skóry gładkiej, dłoni i stóp. Wyniki badań dowodzą również bezpieczeństwa i skuteczności terapii długoterminowej i podtrzymującej. Niedawno dopuszczono na rynek nową formę leku w postaci piany o jeszcze silniejszym działaniu. W pracy przedstawiono uzasadnienie

zastosowania preparatów miejscowych zawierających dipropionian betametazonu i kalcypotriol w leczeniu łuszczycy na podstawie danych dotyczących mechanizmu działania oraz skuteczności i bezpieczeństwa.

Key words: psoriasis, topical treatment, glucocorticosteroids, vitamin D analogues.

Słowa kluczowe: łuszczycyca, leczenie miejscowe, glikokortykosteroidy, analogi witaminy D.

INTRODUCTION

Psoriasis, which affects 1–3% of world population, is a chronic inflammatory systemic disease characterized by papules and well-defined erythematous plaques covered with silver scales that appear on the skin. In the majority of patients psoriasis is mild and covers small areas of skin [1]. In such cases, the recommended first-line treatment is a topical therapy. On the other hand, in patients with severe psoriasis formulations used externally may supplement the general treatment [2]. It is estimated that various methods of topical treatment are recommended in about 80% of all patients suffering from psoriasis [3].

With regard to topical therapy, a great problem is that patients do not adhere to therapeutic regimen designed with their physicians; in psoriasis non-adherence involves even 40–70% of patients, and is the main reason behind ineffectiveness of the treatment [4]. The most significant reasons for non-adherence include: time-consuming and burdensome application as well as cosmetic qualities of the drug, such as smell, consistency, and smutching as well as discolouring of clothes. It was demonstrated that in case of treatment regimen involving one-time application of the formulation a day, 84% of patients complied with it, whereas when it was necessary to apply the drug three times a day, only 59% of the patients adhered [5]. Therefore, it is necessary to devise formulations that will be more convenient to use in a daily therapy of psoriasis thanks to their physical and chemical qualities, and by the same token, more eagerly used by the patients.

The most commonly used drugs in topical treatment of psoriasis are keratolytic agents, birch tar, dithranol, glucocorticosteroids (GCS), calcineurin inhibitors, retinoids, and vitamin D₃ analogues (VDA) [6, 7]. Another popular first choice drug is a combined formulation containing a strong GCS – 0.5 mg/g betamethasone dipropionate (BD), and a VDA – 50 µg/g calcipotriol (CAL). An undisputable benefit of this drug is a possibility to use it once a day, what

WPROWADZENIE

Łuszczycyca dotyczy 1–3% światowej populacji, jest przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się obecnością na skórze grudek oraz dobrze odgraniczonych, rumieniowych blaszek pokrytych srebrzystą łuską. U większości pacjentów przyjmuje postać łagodną, zajmując niewielkie obszary skóry [1]. W tych przypadkach rekomendowanym leczeniem pierwszego wyboru jest terapia miejscowa. Z kolei u chorych z cięższymi postaciami łuszczycy preparaty stosowane zewnętrznie mogą stanowić uzupełnienie leczenia ogólnego [2]. Szacuje się, że różne metody terapii miejscowej są zalecane u ok. 80% wszystkich pacjentów z łuszczycą [3].

W przypadku terapii miejscowej dużym problemem jest niestosowanie się pacjentów do ustalonego z lekarzem planu terapeutycznego (*non-adherence*), które w łuszczycy dotyczy nawet 40–70% chorych i jest główną przyczyną braku skuteczności leczenia [4]. Do najistotniejszych przyczyn niestosowania się do zaleceń należą czasochłonna, uciążliwa aplikacja oraz właściwości kosmetyczne leku, takie jak jego zapach, konsystencja, a także brudzenie i odbarwianie odzieży. Stwierdzono, że w przypadku schematu leczenia obejmującego jednokrotną aplikację preparatu w ciągu doby do zaleceń stosowało się 84% pacjentów, natomiast gdy konieczne było nakładanie leku 3 razy dziennie – jedynie 59% chorych [5]. Dlatego też bardzo ważne jest opracowywanie preparatów, które dzięki swoim właściwościom fizykochemicznym będą bardziej komfortowe w codziennej terapii łuszczycy i chętniej używane przez chorych.

Do najczęściej stosowanych leków w miejscowej terapii łuszczycy należą: preparaty keratolityczne, dziegieć, antralina, glikokortykosteroidy (GKS), inhibitory kalcyneuryny, retinoidy i pochodne witaminy D₃ (*vitamin D₃ analogues* – VDA) [6, 7]. Popularnym lekiem pierwszego wyboru jest preparat łączony zawierający silny GKS – dipropionian betametazonu (*betamethasone dipropionate* – BD) w dawce 0,5 mg/g oraz VDA – kalcypotriol (*calcipotriol* – CAL) w dawce 50 µg/g. Niewątpliwą zaletą leku jest możliwość stosowania raz na dobę, co pozytywnie wpływa na przestrzeganie przez chorego zasad terapii.

positively influences patients' adherence to the therapy. Polish Dermatological Society recommends the BD/CAL combined formulation as a first-line drug in topical treatment of glabrous skin psoriasis (ointment and gel) scalp psoriasis (gel), psoriasis on the hands and feet (occlusive dressings), and nail psoriasis [2].

The aim of this work is to discuss efficacy and safety of formulations containing BD and CAL in topical treatment of psoriasis.

CALCIPOTRIOL AND BETAMETHASONE DIPROPIONATE – GENERAL CHARACTERISTICS

Calcipotriol is a synthetic VDA that binds to vitamin D receptor (VDR) present in keratinocytes and lymphocytes, among others. After binding, the drug forms a heterodimer with a retinoid X receptor (RXR) [8]. Then, the complex translocates to the cell nucleus, where it influences specific DNA fragments, activating or inhibiting target gene expression [9]. Calcipotriol is sensitive to oxidizing agents, and acid residues; it reacts with alcohol and undergoes epimerization [10].

Betamethasone dipropionate belongs to the group of synthetic fluorinated GCSs with high potency (class III according to WHO). The drug binds to the cytosolic receptor, and then, it translocates to the cell nucleus, where by interacting with DNA it regulates transcription of several genes associated with an inflammatory reaction [11]. While devising a combined formulation, it is necessary to take into account physical and chemical differences between the two compounds. Contrary to CAL, BD is stable in an acidic medium and sensitive to activities of bases. In formulations containing water, BD is the most stable at pH 4–6, whereas CAL requires pH > 8. The fact that both ingredients inactivate one other constitutes an additional challenge [12]. However, a careful choice of medium elements allowed for devising formulations, in which both ingredients are stable and active even up to 2 years at room temperature [13].

GLICOCORTICOSTEROIDS AND VITAMIN D₃ ANALOGUES INFLUENCE ON PHASES OF PSORIASIS PATHOGENESIS

The most important characteristics of psoriasis in histological examination include: hyperproliferation and abnormal differentiation of keratinocytes, infiltrations from inflammatory cells in the epidermis and dermis, and an elongation as well as increase in number of blood vessels in the superficial layer of the dermis [14]. Psoriasis pathogenesis and GCS as well as VDA influence on its phases is presented in figure 1.

Polskie Towarzystwo Dermatologiczne rekomenduje preparat łączony BD/CAL jako lek pierwszego wyboru w leczeniu miejscowym łuszczycy skóry gładkiej (maść i żel), skóry owłosionej głowy (żel), łuszczycy dłoni i stóp (w okluzji) oraz łuszczycy paznokci [2].

Celem pracy było omówienie skuteczności i bezpieczeństwa preparatów zawierających BD i CAL w miejscowej terapii łuszczycy.

KALCYPOTRIOL I DIPROPIONIAN BETAMETAZONU – OGÓLNA CHARAKTERYSTYKA LEKÓW

Kalcipotriol jest syntetycznym VDA, który wiąże się z receptorem VDR (*vitamin D receptor*) obecnym m.in. na keratynocytach i limfocytach. Po związaniu lek tworzy heterodimer z receptorem X dla retinoidów (*retinoid X receptor* – RXR) [8]. Tak utworzony kompleks ulega translokacji do jądra komórkowego, gdzie oddziałuje na specyficzne fragmenty DNA, aktywując lub hamując ekspresję docelowych genów [9]. Kalcipotriol jest wrażliwy na środki o właściwościach utleniających, działanie reszt kwasowych, reaguje z alkoholami i łatwo ulega procesom epimeryzacji [10].

Dipropionian betametazonu należy do grupy syntetycznych, fluorowanych GKS o silnym działaniu (klasa III wg klasyfikacji WHO). Lek wiąże się z receptorem cytozolowym, następnie ulega translokacji do jądra komórkowego, gdzie oddziałując z DNA, reguluje transkrypcję licznych genów związanych z reakcją zapalną [11]. Przy konstruowaniu preparatu złożonego konieczne jest uwzględnienie różnic fizykochemicznych między obydwoma związkami. W przeciwieństwie do CAL, BD jest stabilny w środowisku kwaśnym, a wrażliwy na działanie zasad. W preparatach zawierających wodę BD jest najbardziej stabilny przy pH 4–6, natomiast CAL wymaga pH > 8. Dodatkową trudność stanowi fakt, że oba składniki inaktywują się nawzajem [12]. Staranny dobór elementów podłoża pozwolił jednak na stworzenie preparatów, w których zachowują one stabilność i aktywność nawet do 2 lat w temperaturze pokojowej [13].

WPŁYW GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW I POCHODNYCH WITAMINY D₃ NA ETAPY PATOGENEZY ŁUSZCZYCY

Do najważniejszych cech łuszczycy w badaniu histologicznym należą hiperproliferaacja i nieprawidłowe różnicowanie keratynocytów, nacieki z komórek zapalnych w naskórku i w skórze właściwej oraz wydłużenie i zwiększenie liczby naczyń krwionośnych w powierzchniowych warstwach skóry właściwej [14]. Schemat patogenezy łuszczycy oraz wpływ GKS i VDA na poszczególne jej etapy przedstawiono na rycinie 1.

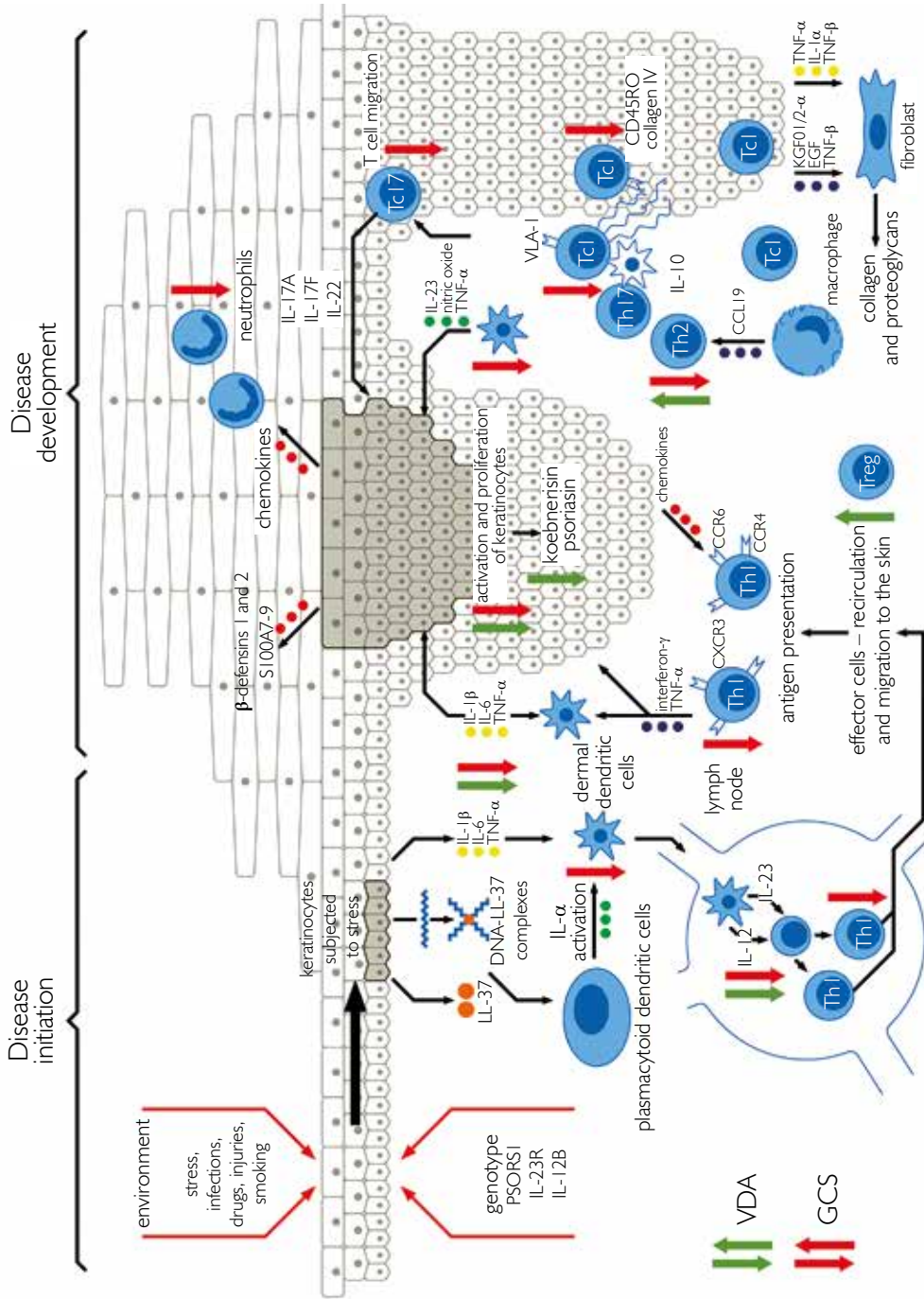
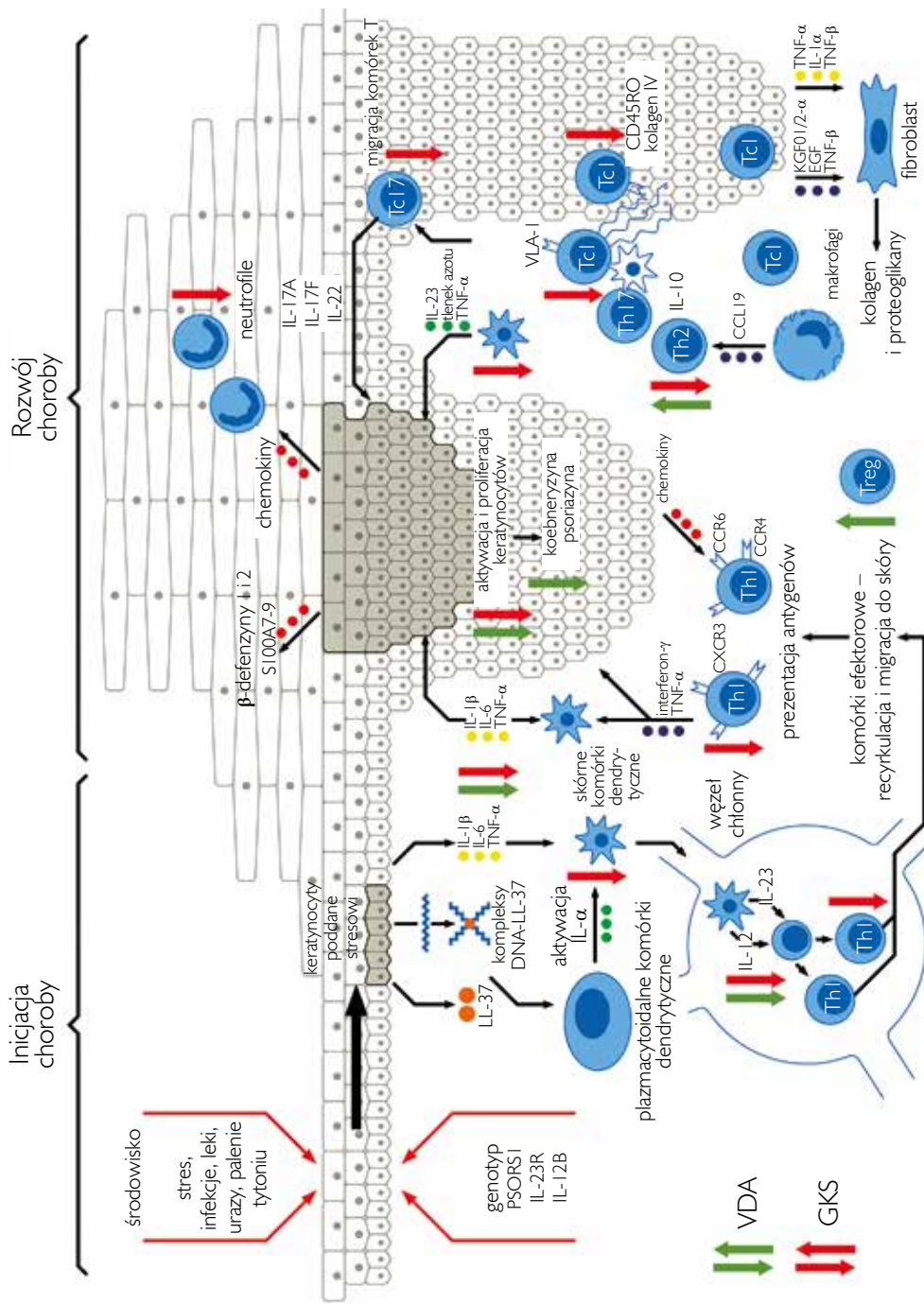


Figure 1. Effects of topical glucocorticosteroids (GCS) and vitamin D₃ analogues (VDA) on pathogenesis of psoriasis (based on Nestle et al. [17], modified)



Rycina 1. Wpływ miejscowych glikokortykosteroidów (GKS) i analogów witaminy D₃ (VDA) na elementy patogenezę łuszczycy (na podstawie Nestle i wsp. [17], zmodyfikowano)

It is thought that immunological response in skin of psoriatic patients is initiated by pro-inflammatory cytokines secreted by activated dendritic cells (DC). The most important ones include interleukin (IL) 12, IL-23, and tumour necrosis factor α (TNF- α). Consequently, naïve T lymphocytes are activated and differentiated into helper T lymphocytes (Th, including Th1, Th17) and cytotoxic T lymphocytes (Tc, including Tc1 and Tc17); also, mechanisms of congenital immune response are stimulated [15]. Experimental research proved that both GCS and VDA inhibit secretion of cytokines by activated DC, including especially IL-23 and TNF- α . It was demonstrated that in the combined formulation both ingredients have an additive effect and influence the above processes in a stronger way than in the case when each of them was used in monotherapy [16].

A characteristic feature of psoriasis is a balance disturbance of the pathway between immune response of Th1 and Th2 with polarization towards Th1, what additionally promotes autoimmunization processes [17, 18]. Activated Th1 cells secrete considerable amounts of TNF- α and interferon γ (IFN- γ), which in turn play a significant role in activation and maturation of DC, and stimulate keratinocytes. No less important is the activation of Th17 and Tc17 lymphocytes in pathogenesis of psoriasis. Cytokines produced by them, such as IL-17 and IL-22, strongly stimulate epidermal cells, leading to their excessive proliferation and abnormal differentiation [15, 19, 20]. It was proved that the combination of GCS and VDA inhibits secretion of TNF- α by Tc1 and Th1 lymphocytes and prevents further activation of DC and keratinocytes [16, 21]. Furthermore, basing on the results of *in vitro* studies it was concluded that these substances have additive effects on a decrease of IL-17 population by Th and Tc cells, what probably results in an inhibition of epidermal cell activation and hyperproliferation (IL-17 is one of the most important cytokines responsible for stimulation of keratinocytes in psoriasis) [16, 21].

It is known that GCS, by having immunosuppressive qualities, inhibit both Th1 and Th2 immunological mechanisms. Vitamin D₃ analogues show a reverse activity for Th2 response by stimulating IL-10 secretion, what may have additional and beneficial effects in psoriasis. Calcipotriol and BD in combination therapy were demonstrated to cause a slight induction of Th2 pathway [16]. It is believed that balancing the Th1/Th2 ratio may prevent rebound phenomenon after the topical drug has been discontinued, what is often observed in case of GCS in monotherapy [18].

Regulatory T lymphocytes (Tregs) that inhibit activated effector lymphocytes, which have immunosuppressive qualities, play a key role in inhibiting

Uważa się, że odpowiedź immunologiczna w skórze chorych na łuszczycę jest zapoczątkowywana przez cytokiny prozapalne wydzielane przez aktywowane komórki dendrytyczne (*dendritic cells* – DC). Do najważniejszych z nich należą: interleukina 12 (IL-12), IL-23 oraz czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor* α – TNF- α). W efekcie dochodzi do aktywacji dziewięciu limfocytów T i ich różnicowania w kierunku limfocytów T pomocniczych (Th, w tym Th1, Th17) i limfocytów T cytotoksycznych (Tc, w tym Tc1 i Tc17), a także pobudzenia mechanizmów wrodzonej odpowiedzi immunologicznej [15]. W badaniach eksperymentalnych udowodniono, że zarówno GKS, jak i VDA hamują wydzielanie cytokin przez aktywowane DC, szczególnie IL-23 i TNF- α . Wykazano, że w preparacie łączonym oba składniki wywołują efekt addytywny, działając na powyższe procesy silniej niż w przypadku zastosowania każdego z nich w monoterapii [16].

Cechą charakterystyczną łuszczycy jest zaburzenie równowagi między szlakiem odpowiedzi immunologicznej Th1 i Th2 z polaryzacją w kierunku Th1, co dodatkowo promuje procesy autoimmunizacji [17, 18]. Aktywowane komórki Th1 wydzielają duże ilości TNF- α i interferonu γ (IFN- γ), które następnie odgrywają ważną rolę w aktywacji i dojrzewaniu DC, a także pobudzają keratynocyty. Równie istotna w patogenezie łuszczycy jest aktywacja limfocytów Th17 i Tc17. Produkowane przez nie cytokiny, takie jak IL-17 i IL-22, działają silnie stymulująco na komórki naskórka, co powoduje ich nadmierną proliferację i nieprawidłowe różnicowanie [15, 19, 20]. Udowodniono, że połączenie GKS z VDA hamuje wydzielanie TNF- α przez limfocyty Tc1 i Th1, co zapobiega dalszej aktywacji DC i keratynocytów [16, 21]. Ponadto na podstawie wyników badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* stwierdzono, że substancje te działają addytywnie na zmniejszenie produkcji IL-17 przez komórki Th i Tc, co prawdopodobnie skutkuje zahamowaniem aktywacji i hiperprolifracji komórek naskórka (IL-17 jest jedną z najważniejszych cytokin odpowiedzialnych za pobudzenie keratynocytów w łuszczycy) [16, 21].

Wiadomo, że GKS, działając immunosupresyjnie, hamują zarówno mechanizmy immunologiczne Th1, jak i Th2. Pochodne witaminy D₃ mają działanie odwrotne w zakresie odpowiedzi Th2 i stymulują wydzielanie IL-10, co może mieć dodatkowy korzystny wpływ w łuszczycy. Wykazano, że CAL i BD w terapii łączonej powodują niewielką indukcję szlaku Th2 [16]. Uważa się, że zrównoważenie stosunku Th1/Th2 może zapobiegać zjawisku *rebound* po odstawieniu leku miejscowego, co często obserwuje się w przypadku stosowania GKS w monoterapii [18].

Istotną rolę w hamowaniu reakcji immunologicznej i rozwoju zjawiska immunotolerancji odgrywają limfocyty T regulatorowe (Treg), które hamują aktywowane limfocyty efektorowe, działając immunosupresyjnie. Rola limfocytów Treg w patogenezie łuszczycy nie jest

immune reactions and development of immunotolerance. The role of Tregs in pathogenesis of psoriasis is not unambiguous, and published studies present contradictory results [17, 22, 23]. Interestingly, it was shown that in psoriatic lesions Tregs might differentiate towards Th17 lymphocytes producing significant amounts of IL-17, and simultaneously stimulate hyperproliferation of keratinocytes [24]. It was proved that VDA, by stimulating Tregs used in formulations containing GCS, might ensure long-lasting remission periods of the lesions, what is not observed in case of GCS used in monotherapy [25].

Also, numerous mediators produced and secreted by activated keratinocytes, such as IL-6, IL-8, IL-17C, IL-20, TNF- α , IFN- γ , and anti-microbial peptides (AMPs) play an important role in pathogenesis of psoriasis. These cytokines are significant in further immune cell recruitment and activation of congenital as well as acquired immune response, what results in a peculiar vicious circle of the inflammatory response in psoriasis [20, 26]. It was proved that GCS + VDA inhibit release of all above-mentioned cytokines by epidermal cells to a greater extent than each of the drugs in monotherapy [16]. Recently published test results showed that CAL inhibits production of anti-microbial peptides of pro-inflammatory protein type – koebnerisin and psoriasin – by stimulated keratinocytes. They appear under the influence of IL-17. Interestingly, both peptides are coded by epidermal differentiation complex genes on chromosome 1q21, termed one of the regions of genetic susceptibility of the PSORS4 psoriasis. Both proteins stimulate immunologically mediated inflammation in the involved skin by increasing neutrocyte chemotaxis and stimulating secretion of key cytokines, such as TNF- α , IL-6, and IL-8. Rivetingly, psoriasin regulates neutrophils' function in psoriatic inflammation, increases formation free radicals, and also stimulates angiogenesis. Therefore, it is thought that CAL inhibits the vicious circle of inflammatory reactions observed in psoriasis [27].

One of the most important function of VDA in the therapy of psoriasis is inhibition of keratinocyte proliferation and stimulation of their maturation; hence, these drugs counteract basis abnormalities observed in the disease. It is known that VDA influence the above process both indirectly – inhibiting and modulating inflammatory reactions – and directly. Pathomechanism of this activity has not been fully examined, despite studies conducted within this scope [28]. Skin specimens taken from patients treated with CAL showed that during the therapy there appears a modulation of expression of keratinocyte differentiation markers (transglutaminase, filaggrin) [29]. In other studies of skin biopsy specimens it was confirmed that topical therapy with CAL resulted

jednoznaczna, a publikowane badania przedstawiają sprzeczne wyniki [17, 22, 23]. Wykazano, że w zmianach łuszczycowych limfocyty Treg mogą różnicować się w kierunku limfocytów Th17 produkujących znaczne ilości IL-17 i pobudzać hiperproliferyację keratynocytów [24]. Udowodniono, że VDA stosowane w preparatach złożonych z GCS, stymulując limfocyty Treg, mogą zapewnić długie okresy remisji zmian chorobowych, czego nie obserwuje się w przypadku GCS stosowanych w monoterapii [25].

Ważną rolę w patogenezie łuszczycy odgrywają również liczne mediatory produkowane i wydzielane przez pobudzone keratynocyty, takie jak IL-6, IL-8, IL-17C, IL-20, TNF- α , IFN- γ i peptydy przeciwdrobnoustrojowe (*anti-microbial peptides* – AMPs). Cytokiny te mają znaczenie w dalszej rekrutacji komórek odpornościowych i aktywacji mechanizmów odpowiedzi immunologicznej wrodzonej i nabytej, co przyczynia się do powstania swoistego błędnego koła reakcji zapalnej w łuszczycy [20, 26]. Udowodniono, że GCS w połączeniu z VDA hamują uwalnianie wszystkich wyżej wymienionych cytokin przez komórki naskórka w stopniu większym niż każdy z tych leków w monoterapii [16]. Niedawno opublikowane wyniki badań wykazały, że CAL hamuje wytwarzanie przez pobudzone keratynocyty peptydów przeciwdrobnoustrojowych o charakterze prozapalnych białek – koebnerizyny i psoriazyny. Powstają one pod wpływem IL-17. Interesujące, że oba peptydy są kodowane przez geny kompleksu różnicowania naskórka zlokalizowane na chromosomie 1q21, określanym jako jedno z miejsc genetycznej podatności na łuszczycę PSORS4. Oba białka stymulują mediowany immunologicznie stan zapalny w skórze zajętej procesem chorobowym, zwiększając chemotaksję neutrocytów oraz stymulując do wydzielania najważniejszych cytokin, takich jak TNF- α , IL-6, IL-8. Psoriazyna reguluje funkcję neutrofilów w zapaleniu łuszczycowym, zwiększa powstawanie wolnych rodników, a także stymuluje angiogenezę. Dlatego uważa się, że CAL hamuje błędne koło reakcji zapalnej w łuszczycy [27].

Jedną z najważniejszych funkcji VDA w terapii łuszczycy jest hamowanie proliferacji keratynocytów i pobudzanie ich dojrzwania. Leki te przeciwdziałają zatem podstawowym nieprawidłowościom obserwowanym w tej chorobie. Wiadomo, że VDA wpływają na powyższe procesy zarówno pośrednio – hamując i modulując reakcje zapalne, jak i bezpośrednio. Patomechanizm takiego działania nie został w pełni poznany mimo przeprowadzanych w tym zakresie badań [28]. W wycinkach skóry pobranych od chorych leczonych CAL stwierdzono, że w trakcie terapii dochodzi do modulowania ekspresji markerów różnicowania keratynocytów (transglutaminaza, filagryna) [29]. W innych badaniach wycinków skóry wykazano, że terapia miejscowa CAL skutkowała normalizacją ekspresji keratyn 6, 10 i 15. Efektu tego nie obserwowa-

in normalization of keratin 6, 10, and 15 expression. Interestingly, the effect was not observed in patients treated with calcitriol, however the clinical efficacy of both formulations was similar [30]. Perhaps, it was caused by higher bioavailability of CAL in skin associated with lower than in calcitriol drug affinity to the protein binding vitamin D₃ in serum [31]. Having compared effects of 1,25(OH)D₃ vitamin and various VDA (tacalcitol, CAL, and maxacalcitol) on *in vitro* keratinocyte cultures, it was stated that all examined molecules inhibit proliferation of keratinocytes with a similar potency [32]. Furthermore, it was proved that CAL decreases expression of two proliferation markers: EGR1 (early growth response-1) and PLK-2 (polo-like kinase-2) [33].

Some data suggests that influence on keratinocyte differentiation is also exerted by GCS. In *in vitro* keratinocyte cultures subjected to dexamethasone at the transcriptome it was demonstrated that the drug promotes terminal differentiation of epidermal cells [34]. However, immunohistochemical tests and flow cytometry analysing GCS influence on keratinocyte differentiation markers present contradictory results [35, 36]. It is known that GCS have anti-proliferation effects on keratinocytes and fibroblasts what is the cause of their atrophogenic activity. In skin biopsy specimens of patients treated topically with GCS, an antimitotic activity on keratinocytes was shown [37], whereas in case of fibroblasts such effects were observed in *in vitro* cell cultures [38].

TREATMENT EFFICACY

Formulations containing BD and CAL belong to the group of the best-tested topical drugs used in the treatment of psoriasis. Glucocorticosteroid component of the drug is responsible for early and effective anti-inflammatory activity, whereas VDA conditions the stability of the clinical effect. In a recently published review article an analysis of the most important clinical studies regarding various form of the combined formulation with BD/CAL was performed [39]. The results proved an unquestionable advantage of the combined drug over BD and CAL monotherapy, and simultaneously they did not confirm that its efficacy is increased when taken twice daily as compared with once a day (table 1) [40–48]. An indisputable benefit of the gel formulation is its ease of application on both the scalp and glabrous skin, what is additionally convenient for the patient.

Early effects of topical therapy with BD/CAL are another significant aspect. A consolidated analysis of the third phase clinical studies of the formulation used on the scalp in 2,920 patients showed that in 30.6% of the patients already after 1 week of daily formulation usage, psoriatic lesions were decreased down to 0 or

no u chorych leczonych kalcytriolem, ale skuteczność kliniczna obydwu preparatów była podobna [30]. Być może było to spowodowane większą biodostępnością CAL w skórze związanej z mniejszym niż w przypadku kalcytriolu powinowactwem do białka wiążącego witaminę D₃ w surowicy [31]. Porównując działanie witaminy 1,25(OH)D₃ i różnych VDA (takalcitol, CAL i maksakalcitol) na hodowle keratynocytów *in vitro*, stwierdzono, że wszystkie badane cząsteczki z podobną siłą hamowały proliferację keratynocytów [32]. Dowiedziano również, że CAL obniża ekspresję dwóch markerów proliferacji: EGR1 (*early growth response-1*) i PLK-2 (*polo-like kinase-2*) [33].

Znane są dane sugerujące, że wpływ na różnicowanie keratynocytów mają również GKS. W hodowlach keratynocytów *in vitro* poddawanych działaniu deksametazonu na poziomie transkryptomu wykazano, że lek ten promuje terminalne różnicowanie komórek naskórka [34]. W badaniach immunohistochemicznych i przy użyciu cytometrii przepływowej analizujących wpływ GKS na markery różnicowania keratynocytów uzyskano jednak sprzeczne wyniki [35, 36]. Wiadomo, że GKS wywołują efekty antyproliferacyjne dotyczące keratynocytów i fibroblastów, co jest przyczyną ich działania atrofogenego. W wycinkach skóry pacjentów leczonych miejscowo GKS stwierdzono działanie antymitotyczne na keratynocyty [37], natomiast w przypadku fibroblastów takie efekty obserwowano w hodowlach komórkowych *in vitro* [38].

SKUTECZNOŚĆ LECZENIA

Preparaty zawierające BD i CAL należą do najlepiej przebadanych leków miejscowych stosowanych w łuszczycy. Składnik glikokortykosteroidowy leku odpowiada za wczesne i skuteczne działanie przeciwzapalne, natomiast VDA warunkuje trwałość efektu klinicznego. W niedawno opublikowanym artykule przeglądowym przeanalizowano najważniejsze badania kliniczne dotyczące różnych postaci preparatu łączonego BD/CAL [39]. Wyniki tych badań bezsprzecznie udowodniły przewagę leku łączonego nad monoterapią BD i CAL, a jednocześnie nie potwierdziły zwiększenia jego skuteczności przy stosowaniu 2 razy dziennie w porównaniu ze stosowaniem 1 raz dziennie (tab. 1) [40–48]. Niewątpliwą zaletą postaci żelowej preparatu jest możliwość jego aplikacji zarówno na skórę owłosioną głowy, jak i skórę gładką, co jest dodatkowym ułatwieniem dla pacjenta.

Bardzo ważną cechą preparatu miejscowego BD/CAL jest wczesny początek działania. Zbiorcza analiza danych z badań klinicznych III fazy preparatu stosowanego na skórę owłosioną głowy u 2920 pacjentów wykazała, że aż u 30,6% pacjentów po 1 tygodniu codziennego stosowania preparatu uzyskano zmniej-

Table 1. Randomized, controlled clinical trials of BD/CAL in various formulations (ointment, gel, suspension) in topical treatment of psoriatic patients

No of patients, n	Drug frm	Regimen	Results	Bibliography item
1,106	Ointment	BD/CAL, BD, CAL for 4 weeks, then CAL for 4 weeks	PASI decrease in BD/CAL group -74.4, in BD group -61.3, in CAL group -55.3	[40]
828	Ointment	BD/CAL 1 × daily, BD/CAL 2 × daily, CAL 2 × daily, medium 2 × daily for 4 weeks	In BD/CAL groups clinical improvement significantly higher than in the CAL group and the group treated with the medium. No significant differences in efficacy between both BD/CAL groups (application once and twice a day)	[41]
1,603	Ointment	BD/CAL, BD, CAL, medium 1 × daily for 4 weeks	PASI decrease in BD/CAL group significantly higher than in patients from other groups	[42]
1,028	Ointment	BD/CAL, BD, CAL, medium 1 × daily for 4 weeks	Significantly higher PASI decrease in BD/CAL groups (73.2%) as compared with BD (63.1%), CAL (48.8%), and medium (28.8%)	[43]
972	Ointment	BD/CAL 1 × daily for 8 weeks, then CAL for 4 weeks; BD/CAL 1 × daily for 4 weeks, then CAL 1 × daily on weekdays and BD/CAL at weekends for 8 weeks; CAL 2 × daily for 12 weeks	The biggest improvement in PASI in the group treated with BD/CAL for 8 weeks	[44]
96	Ointment	BD/CAL 1 × daily for 4 weeks, then CAL for 8 weeks; CAL 1 × daily for 12 weeks	Patients treated with BD/CAL achieved significantly higher clinical improvement than patients treated with CAL ($p < 0.001$)	[45]
320	Ointment	BD/CAL 1 × daily vs. medium 1 × daily; BD/CAL 1 × daily vs. CAL 2 × daily for 4 weeks	In BD/CAL group significantly higher decrease in PASI after 4 weeks than in the CAL group	[46]
364	Gel	BD/CAL, CAL, BD, medium 1 × daily for 8 weeks	Significantly higher efficacy of BD/CAL than monotherapy or medium	[47]
1,152	Suspension	BD/CAL, CAL, medium 1 × daily for 8 weeks	The diseases was controlled in a greater percentage of patients treated with BD/CAL	[48]

BD – betamethasone dipropionate, CAL – calcipotriol, PASI – Psoriasis Area and Severity Index.

1 point on IGA (Investigator’s Global Assessment) scale [49]. The difference was significantly higher when compared with groups treated with BD and CAL in monotherapy or only with a medium.

sznienie nasilenia zmian łuszczykowych do 0 lub 1 pkt w skali IGA (*Investigator’s Global Assessment*) [49]. Było to istotnie więcej niż w grupach leczonych BD lub CAL w monoterapii lub stosujących samo podłoże.

BETAMETHASONE DIPROPIONATE/ CALCIPOTRIOL FOAM FORMULATION

In order to improve the treatment efficacy a new medium for the BD/CAL formulation has been devised – foam. In October 2015 the drug was approved by American Food and Drug Administration (FDA) for topical treatment of psoriasis in adult patients, and in March 2016 by the European Medicines Agency. Active ingredient penetration of the topical drug through the skin is directly proportional to its concentration. Majority of active substances in topical formulations are quite limited due to their low solubility in the medium. Therefore, additional ingredients are used to increase the drug solubility threshold – dimethyl ether (DME) is one of them. Another way of improving the level of drug penetration is increasing its concentration above the medium solubility thresh-

PREPARAT DIPROPIONIAN BETAMETAZONU/ KALCYPOTRIOL W POSTACI PIANY

W celu zwiększenia skuteczności leczenia opracowano nowe podłoże w preparacie łączonym BD/CAL – pianę. W październiku 2015 r. lek został zaaprobowany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*) – FDA do leczenia miejscowego łuszczyca u dorosłych pacjentów, a w marcu 2016 r. przez europejskie agencje rejestracyjne. Przenikanie składnika aktywnego leku miejscowego przez skórę jest wprost proporcjonalne do jego stężenia. Pewnym ograniczeniem większości substancji aktywnych w preparatach miejscowych jest ich mała rozpuszczalność w podłożu. Dlatego powszechnie stosuje się dodatkowe składniki, które zwiększają próg rozpuszczalności leków – jednym z nich jest eter dimetylowy (*dimethyl ether* – DME). Innym sposobem poprawy stopnia prze-

Tabela 1. Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne preparatu łączonego BD/CAL w postaci maści, żelu i zawiesiny stosowanego w miejscowym leczeniu łuszczycy

Liczba pacjentów, n	Postać leku	Schemat badania	Wyniki	Pozycja piśmiennictwa
1106	Maść	BD/CAL, BD, CAL przez 4 tygodnie, następnie CAL przez 4 tygodnie	Zmniejszenie PASI w grupie BD/CAL –74,4, w grupie BD –61,3, w grupie CAL –55,3	[40]
828	Maść	BD/CAL 1 raz dziennie, BD/CAL 2 razy dziennie, CAL 2 razy dziennie, podłoże 2 razy dziennie przez 4 tygodnie	W grupach BD/CAL poprawa kliniczna istotnie większa niż w grupach CAL i leczonej podłożem. Bez istotnych różnic dotyczących skuteczności pomiędzy obiema grupami BD/CAL (aplikacja 1 i 2 razy dziennie)	[41]
1603	Maść	BD/CAL, BD, CAL, podłoże 1 raz dziennie przez 4 tygodnie	Zmniejszenie PASI w grupie BD/CAL znacząco większe niż u pacjentów z pozostałych grup	[42]
1028	Maść	BD/CAL, BD, CAL, podłoże 1 raz dziennie przez 4 tygodnie	Istotnie większe zmniejszenie PASI w grupie BD/CAL (73,2%) w porównaniu z BD (63,1%), CAL (48,8%) i podłożem (28,8%)	[43]
972	Maść	BD/CAL 1 raz dziennie przez 8 tygodni, następnie CAL przez 4 tygodnie; BD/CAL 1 raz dziennie przez 4 tygodnie, następnie CAL 1 raz dziennie w dni powszednie i BD/CAL w weekendy przez 8 tygodni; CAL 2 razy dziennie przez 12 tygodni	Największa poprawa PASI w grupie leczonej BD/CAL przez 8 tygodni	[44]
96	Maść	BD/CAL 1 raz dziennie przez 4 tygodnie, następnie CAL przez 8 tygodni; CAL 1 raz dziennie przez 12 tygodni	Pacjenci leczeni BD/CAL osiągnęli istotnie większą poprawę kliniczną niż pacjenci leczeni CAL ($p < 0,001$)	[45]
320	Maść	BD/CAL 1 raz dziennie vs podłoże 1 raz dziennie; BD/CAL 1 raz dziennie vs CAL 2 razy dziennie przez 4 tygodnie	W grupie BD/CAL istotnie większe zmniejszenie PASI po 4 tygodniach niż w grupie CAL	[46]
364	Żel	BD/CAL, CAL, BD, podłoże 1 raz dziennie przez 8 tygodni	Istotnie wyższa skuteczność BD/CAL niż monoterapii i podłoża	[47]
1152	Zawiesina	BD/CAL, CAL, podłoże 1 raz dziennie przez 8 tygodni	Kontrolę choroby osiągnięto u większego odsetka pacjentów leczonych BD/CAL	[48]

BD – dipropionian betametazonu, CAL – kalcypotriol, PASI – Psoriasis Area and Severity Index.

old – a creation of a supersaturated solution [50, 51]. In case of the discussed foam drug, supersaturated solution is formed on the skin surface right after its application, thanks to immediate evaporation of the propellant. Furthermore, a DME addition causes that the active substances remain fully dissolved and do not crystallize in the supersaturated solution even up to 26 hours after the drug has been applied to the skin [52]. The above mechanisms enhance bioavailability of therapeutic substances found in foam formulations when compared to ointments, what was also proved in experimental studies [52]. Yet, both formulations have similar occlusive qualities.

In one of the comparative studies performed on a small number of patients it was shown that BD/CAL foam was more clinically effective than betamethasone valerate plasters, also in the treatment of psoriasis in the so-called difficult-to-treat areas, i.e. on elbows, knees, and shins [53]. A multicentre,

nikania leku jest zwiększenie jego stężenia powyżej progu rozpuszczalności w podłożu – stworzenie roztworu przesyconego (*supersaturated solution*) [50, 51]. W przypadku omawianego leku w postaci piany do powstania roztworu przesyconego dochodzi na powierzchni skóry już po aplikacji preparatu dzięki natychmiastowemu odparowaniu propelentów. Ponadto dodatek DME powoduje, że substancje aktywne są całkowicie rozpuszczone i nie krystalizują w roztworze przesyconym nawet przez 26 godzin po zastosowaniu leku na skórę [52]. Powyższe mechanizmy powodują, że biodostępność substancji leczniczych z preparatu w postaci piany jest większa niż z maści, co również udowodniono w badaniach eksperymentalnych [52]. Obydwa preparaty mają natomiast podobne właściwości okluzyjne.

W jednym z badań porównawczych z niewielką liczbą pacjentów wykazano, że piana BD/CAL była skuteczniejsza klinicznie niż plastry z walerianianem betametazonu, również w leczeniu łuszczycy zlo-

three-arm, phase II clinical study showed that BS/CAL foam used for 4 weeks was significantly more effective than both drugs in monotherapy, what was assessed with modified PASI (modified Psoriasis Area and Severity Index – mPASI). Interestingly, when the combined drug was applied to the scalp it worked faster than monotherapies (significant difference after 1 week of usage), however, after 4 weeks of treatment clinical efficacy was significantly higher only when compared with CAL monotherapy [54]. Phase IIa clinical studies confirmed that BD/CAL foam was more effective than BD/CAL ointment, BD foam and foam medium [55]. Phase III of the studies assessed BD/CAL foam efficacy when compared with BD/CAL gel and medium. Not only was the foam drug more effective, but also it had a greater influence on improvements in patients' quality of life [56, 57]. Moreover, BD/CAL foam reduced pruritus

kalizowanej w tzw. okolicach trudnych do leczenia (*difficult to treat areas*), tj. na łokciach, kolanach i powierzchniach przednich podudzi [53]. Trójramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy wykazało, że piany zawierająca BD/CAL stosowana przez 4 tygodnie była istotnie skuteczniejsza niż obydwa leki w monoterapii, co oceniano na podstawie zmodyfikowanej skali PASI (*modified Psoriasis Area and Severity Index* – mPASI). W przypadku aplikacji na skórę owłosioną głowy lek łączony działał szybciej niż monoterapie (istotna różnica po 1 tygodniu stosowania), ale po 4 tygodniach leczenia skuteczność kliniczna była istotnie większa jedynie w porównaniu z monoterapią CAL [54]. Badania kliniczne fazy IIa potwierdziły większą skuteczność piany z BD/CAL niż skuteczność maści z BD/CAL, piany z BD oraz podłoża w formie piany [55]. Podczas III fazy badań oceniano skuteczność piany BD/CAL w porównaniu z żelem BD/CAL i sa-

Table 2. Results of clinical trials evaluating fixed-dose BD/CAL foam

Phase	Study	No. of patients	Comparator	Results	Bibliography item
II	Randomized, double blind, multicentre	302	Foam with BD foam with CAL	After 4 weeks: treatment success rates: 54.6% vs. 43.0% (ointment with BD/CAL; $p = 0.025$); mean decrease in mPASI – 0.6 vs. ointment with BD/CAL ($p = 0.005$)	[54]
IIa	Single centre, investigator-blinded	24	Foam with BD, ointment with BD/CAL, foam medium	After 4 weeks: decrease in TCS – 6.00 vs. –5.25 (ointment with BD/CAL; $p = 0.038$), vs. –4.96 (foam with BD; $p = 0.005$)	[55]
III	Multicentre, randomized	463	Gel with BD/CAL, gel medium, foam medium	After 12 weeks: treatment success rates: 38% vs. 22% (gel with BD/CAL; $p < 0.001$); mean average decrease in mPASI: –0.6 vs. gel with BD/CAL ($p = 0.028$)	[56, 57]
III	Multicentre, randomized	426	Foam medium	After 4 weeks: treatment success rates: 53.3 vs. 4.8%; $p < 0.001$ mean value of mPASI after the therapy: 2.0 vs. 5.5; $p < 0.001$; DLQI decrease: –7.0 vs. –4.4; $p < 0.001$	[58, 59]

BD – betamethasone dipropionate, CAL – calcipotriol, TCS – Total Clinical Score, PASI – Psoriasis Area and Severity Index.

Tabela 2. Wyniki badań klinicznych preparatu BD/CAL w postaci piany

Faza	Charakter badania	Liczba pacjentów, n	Komparator	Wyniki	Pozycja piśmiennictwa
II	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe	302	Piana z BD piana z CAL	Po 4 tygodniach: wskaźniki powodzenia terapii: 54,6% vs 43,0% (maść z CAL/BD; $p = 0,025$); średnie zmniejszenie mPASI –0,6 vs maść z CAL/BD ($p = 0,005$)	[54]
IIa	Jednoośrodkowe, zaślepienie dla badacza	24	Piana z BD, maść z CAL/BD, podłoże w postaci piany	Po 4 tygodniach: zmniejszenie TCS – 6,00 vs –5,25 (maść z CAL/BD; $p = 0,038$), vs –4,96 (piana z BD; $p = 0,005$)	[55]
III	Wieloośrodkowe, randomizowane	463	Żel z CAL/BD, podłoże żelowe, podłoże w postaci piany	Po 12 tygodniach wskaźniki powodzenia terapii: 38% vs 22% (żel z CAL/BD; $p < 0,001$); średnie zmniejszenie mPASI: –0,6 vs żel z CAL/BD ($p = 0,028$)	[56, 57]
III	Wieloośrodkowe, randomizowane	426	Podłoże w postaci piany	Po 4 tygodniach: wskaźniki powodzenia terapii: 53,3 vs 4,8%; $p < 0,001$ średnia wartość mPASI po terapii: 2,0 vs 5,5; $p < 0,001$, zmniejszenie DLQI: –7,0 vs –4,4; $p < 0,001$	[58, 59]

BD – dipropionian betametazonu, CAL – calcipotriol, TCS – Total Clinical Score, PASI – Psoriasis Area and Severity Index.

in patients to a significant extent [58, 59]. Even more importantly, an analysis of phase II and III clinical studies data confirmed that BD/CAL foam is very well tolerated by patients, and the number of adverse reaction is similar to the ones when an ointment is used [60]. The results from the quoted studies are presented in table 2.

To conclude, foam BD/CAL formulation is more effective than drugs in forms of ointments and gel while simultaneously showing a similar safety profile. Similarly to older forms, the drug is applied once a day for 4 weeks. Unfortunately, the availability of the formulation for Polish patients is limited.

REAL LIFE EXPERIMENTS

Data from real life setting studies confirm the results obtained in clinical studies. So far, the results of two prospective clinical studies regarding the usage of BD/CAL gel for 4 weeks have been published. The first one involved 721 patients with scalp psoriasis. The percentage of patients with at least moderate skin lesions decreased from 87.8% to 15.6%, and in 53.7% of patients the intensity of skin lesions was assessed as "none" or "almost none." Ninety-eight percent of patients assessed drug tolerance as good. From 388 patients treated earlier with other topical drugs, 43% and 44.9% assessed the treatment with combined formulation as better or significantly better than earlier therapies accordingly [61]. The other study involved 588 patients with mild to moderate glabrous skin psoriasis that were earlier treated with other topical formulations. 85.7% of patients were satisfied or very satisfied with the therapy, and appreciated the ease of application in particular. Interestingly, a lot of patients declared that thanks to the treatment they did not need to change their clothes so often, what was necessary during earlier topical treatments. The time patients needed to apply the drug decreased from 10 down to 3 minutes. The waiting time, between applying the drug and getting dressed, was also significantly shortened (from 11.5 to 2.5 minutes), what is especially important when it comes to patients' comfort in their daily lives [62].

LONG-LASTING TREATMENT (MAINTENANCE)

Two-ingredient BD/CAL formulation is also the best-tested topical formulation in long-lasting psoriasis therapy. Current topical treatment guidelines do not include recommendations regarding maintenance therapies in patients, in whom remission with an induction therapy was achieved. Recently published systematic review, initiated by a team of German experts in treatment of psoriasis, analysed clinic studies, in which topical drugs with BD, CAL, and BD/CAL

mym podłożem. Stwierdzono większą skuteczność leku w postaci piany, jak również większą poprawę jakości życia [56, 57]. Piana z BD/CAL istotnie redukowałą świąd u pacjentów [58, 59]. Co bardzo ważne, analiza danych z badań klinicznych II i III fazy potwierdziła, że piana z BD/CAL jest bardzo dobrze tolerowana przez chorych, a liczba działań niepożądanych jest podobna jak w przypadku maści [60]. Wyniki cytowanych badań przedstawiono w tabeli 2.

Podsumowując – preparat BD/CAL w postaci piany działa skuteczniej niż lek w formule maści i żelu, wykazując jednocześnie podobny profil bezpieczeństwa. Lek stosuje się 1 raz na dobę przez 4 tygodnie, podobnie jak starsze postacie. Niestety obecnie dostępność preparatu dla chorych w Polsce jest ograniczona.

DOŚWIADCZENIA TYPU REAL LIFE

Dane pochodzące z badań typu *real life* potwierdzają wyniki uzyskane w badaniach klinicznych. Dotychczas opublikowano wyniki 2 prospektywnych badań obserwacyjnych dotyczące stosowania żelu z BD/CAL przez 4 tygodnie. Do pierwszego z nich włączono 721 pacjentów z łuszczycą skóry owłosionej głowy. Odsetek pacjentów z co najmniej umiarkowanym nasileniem zmian skórnych zmniejszył się z 87,8% do 15,6%, a u 53,7% pacjentów nasilenie zmian skórnych oceniono jako „brak” lub „prawie brak”. Tolerancję leku jako dobrą oceniło 98% pacjentów. Spośród 388 pacjentów stosujących wcześniej inne leki miejscowe 43% i 44,9% oceniło leczenie preparatem łączonym odpowiednio jako lepsze lub zdecydowanie lepsze niż wcześniejsze metody leczenia [61]. Do drugiego badania włączono 588 pacjentów z łagodną lub umiarkowaną łuszczycą skóry gładkiej, którzy byli wcześniej leczeni innymi preparatami miejscowymi. Zadowolonych lub bardzo zadowolonych z terapii było 85,7% pacjentów, którzy doceniali szczególnie wygodę aplikacji. Wielu pacjentów zadeklarowało, że dzięki leczeniu rzadziej musi zmieniać ubranie, co było konieczne podczas wcześniej stosowanego leczenia miejscowego. Czas poświęcany przez chorych na aplikację leku zmniejszył się z 10 do 3 minut. Czas od zastosowania leków do ubrania się również znacznie się skrócił (z 11,5 do 2,5 minuty), co jest bardzo ważne z punktu widzenia wygody w codziennym życiu chorych [62].

LECZENIE DŁUGOTERMINOWE (PODTRZYMUJĄCE)

Dwuskładnikowy preparat BD/CAL jest również najlepiej przebadanym preparatem miejscowym w długoterminowej terapii łuszczycy. W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia miejscowego brakuje rekomendacji o terapii podtrzymującej u pacjentów, u których uzyskano remisję w wyniku leczenia indukującego. W niedawno opublikowanym przeglądzie sys-

were assessed with regard to long-lasting treatment of the disease. The analysis involved 21 clinical studies in total, 18 of which regarded treatment of trunk and extremities, 2 scalp, and 1 all of the listed areas. Only 3 of the analysed studies were randomized, double-blind, and included a comparator; 2 of them regarded BD/CAL formulation [63].

Kragballe *et al.* [64, 65] assessed the efficacy of BD/CAL gel in 634 patients, who were randomized into 1 out of 3 groups: patients treated with BD/CAL, patients receiving alternately the examined drug/no drugs every 1 month, and patients treated for one month with BD/CAL and then CAL as a maintenance therapy. After 52 weeks, a satisfactory response was observed in 84% of patients in the first group (corrected efficacy 63%), 75% of patients in the second group (62%), and 70% of patients in the third group (56%). In patients who were treated with BD/CAL on a long-lasting basis, significantly less adverse reactions were observed than in patients using CAL in maintenance therapy; it regarded especially the following: burning, pruritus, and skin erythemas (21.7% vs. 37.9%, $p < 0.001$). Adverse reactions associated with long-lasting application of GCS were more common in the first group (4.8%) than in the other two groups (2.8% and 2.9% accordingly). General frequency of the adverse reactions was low, and the majority of them were reversible, except atrophoderma observed in 1 patient, who had been treated with topical GCS for 10 years prior to the study [64, 65]. Long-lasting safety of combined formulation usage, especially its influence on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, was also assessed in a clinical study involving 19 patients with severe plaque psoriasis (15–30% of involved skin area). No effect of the described therapy on GCS hormonal balance in patients after 52 weeks of therapy was confirmed [66]. In Luger *et al.*'s study [67] 865 patients had BD/CAL or CAL in monotherapy applied to their scalps once daily for 53 weeks. Adequate improvements in lesions were observed in 90% of patients from the first group, and in 80% of patients from the second group; the observed difference was statistically significant ($p < 0.001$). Vitamin D₃ analagous side effects were strikingly less frequent in patients treated with BD/CAL; moreover, a statistically significant difference between occurrences of typical GCS adverse reactions in both groups was not observed (2.6% vs. 3% accordingly; $p = 0.73$). Skin atrophy was not confirmed in any patients [67]. To conclude, long-term studies suggest that long-lasting therapy with BD/CAL formulations is effective and very well tolerated by patients.

A separate issue is a formulation application regimen in maintenance therapy. Clinical studies showed an advantage of usage of the drug according to a planned regimen, i.e. once/twice a week after an

tematycznym zainicjowanym przez zespół niemieckich ekspertów w dziedzinie leczenia łuszczycy przeanalizowano badania kliniczne, w których oceniano leki miejscowe zawierające BD, CAL oraz BD/CAL w leczeniu długoterminowym. Do analiz włączono łącznie 21 badań klinicznych, z których 18 dotyczyło leczenia skóry tułowia i kończyn, 2 skóry owłosionej głowy i 1 wszystkich wymienionych okolic. Jedynie 3 z analizowanych badań były randomizowane z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i komparatora, spośród nich 2 dotyczyły preparatu BD/CAL [63].

Kragballe i wsp. [64, 65] badali skuteczność żelu z BD/CAL u 634 pacjentów, których zrandomizowano do 1 z 3 grup: chorych leczonych BD/CAL, chorych otrzymujących naprzemiennie lek badany/brak leczenia co 1 miesiąc i chorych leczonych przez miesiąc BD/CAL i następnie CAL jako terapią podtrzymującą. Po 52 tygodniach w pierwszej grupie satysfakcjonującą odpowiedź obserwowano u 84% (skuteczność skorygowana 63%), w drugiej grupie u 75% (62%), a w trzeciej u 70% (56%) chorych. U pacjentów leczonych długoterminowo BD/CAL obserwowano istotnie mniej zdarzeń niepożądanych niż u stosujących w terapii podtrzymującej CAL, w szczególności dotyczyło to pieczenia, świądu i rumienia na skórze (odpowiednio 21,7% i 37,9%, $p < 0,001$). Zdarzenia niepożądane związane z długoterminowym stosowaniem GKS były częstsze w grupie 1. (4,8%) niż w obydwu pozostałych grupach (odpowiednio 2,8% i 2,9%). Ogólnie częstość występowania zdarzeń niepożądanych była niska i większość z nich była odwracalna, z wyjątkiem zaniku skóry obserwowanego u 1 pacjenta, który przez 10 lat poprzedzających udział w badaniu był leczony miejscowymi GKS [64, 65]. Długoterminowe bezpieczeństwo stosowania preparatu łączonego, szczególnie jego wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, oceniano również w badaniu klinicznym u 19 pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (powierzchnia zajętej skóry 15–30%). Stwierdzono brak wpływu tej terapii na gospodarkę hormonalną GKS po 52 tygodniach jej stosowania [66]. W badaniu Lugeira i wsp. [67] u 865 pacjentów stosowano BD/CAL lub CAL w monoterapii 1 raz dziennie przez 52 tygodnie na skórę owłosioną głowy. U 90% chorych z grupy 1. i 80% z grupy 2. stwierdzono poprawę zmian chorobowych, a obserwowana różnica była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Objawy uboczne VDA były zdecydowanie mniej liczne u chorych leczonych BD/CAL, ponadto nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy występowaniem typowych działań niepożądanych GKS między obydwoma grupami (odpowiednio 2,6% i 3%; $p = 0,73$). U żadnego pacjenta nie stwierdzono zmian zanikowych skóry [67]. Podsumowując – badania długoterminowe sugerują, że długotrwała terapia preparatami BD/CAL jest skuteczna i bardzo dobrze tolerowana przez pacjentów.

initial therapy, over an "on-demand" therapy. However, it regarded a relatively short, 12-week, treatment [68]. At present, there are no long-term (over 12 weeks) studies that would compare efficacy of various regimens of maintenance therapy (re-induction therapy, on-demand therapy, fixed application regimen: once/twice weekly). Also, an optimal timing for changing the therapy from initial into maintenance (once/twice weekly) has not been determined. In the discussed analysis, German experts recommend using maintenance therapy once/twice weekly after a standard initial period of drug application compliant with Summary of Product Characteristics [63].

ADVERSE REACTIONS DURING THE THERAPY

Both GCS and VDA used in topical therapy have their own typical adverse reactions. In case of GCS they occur especially with long-term drug application, and include the following among others: skin atrophy, hyperpigmentation, hypopigmentation, steroid acne, hypertrichosis, impaired skin barrier function, and an increase in a transepidermal water loss. Whereas topical VDA often cause skin irritation around lesions, erythemas and pruritus, which are the most common cause of patients' discontinuation of the drug usage [69-71].

Recently published study results showed that adding CAL to fibroblast and keratinocyte cultures counteracts atrophogenic effects of BD and clobetasol by modulating expression of key proteins of extracellular matrix, such as type 1 collagen, matrix metalloproteinases, and hyaluronic acid [72]. In multicentre clinical studies it was proved that using a GCS and VDA combined formulation was associated with a significantly lower number of adverse reactions, such as pruritus, burning, and skin irritation, as compared with VDA monotherapy [65]. In Douglas *et al.*'s studies [40] the above adverse reactions occurred in 8.1% of patients treated with BD/CAL formulation, and in 12.0% of patients using CAL monotherapy. It is of essence especially when co-operation with patients is taken into account – smaller adverse reactions result in the fact that combined therapy is accepted by patients, and thus, they use it more eagerly and in an appropriate way, what in turn leads to better therapeutic effects [25].

CONCLUSIONS

The BD/CAL combined formulations are currently one of the most effective methods of topical treatment of psoriasis. Active ingredients of the formulations show synergy in their activities in a number of phases of disease's pathogenesis. Rare instances of

Odrębne zagadnienie stanowi schemat stosowania preparatu w terapii podtrzymującej. Wyniki badań klinicznych wykazały przewagę stosowania leku według wcześniej zaplanowanego schematu 1-2 razy tygodniowo po wstępnej terapii nad leczeniem na żądanie. Dotyczyło to jednak stosunkowo krótkiego, 12-tygodniowego okresu [68]. Obecnie nie ma badań długoterminowych (trwających powyżej 12 tygodni), które porównywałyby skuteczność różnych schematów terapii podtrzymującej (terapia reindukcyjna, terapia na żądanie, stały schemat aplikacji 1-2 razy w tygodniu). Nie określono również optymalnego momentu zmiany z terapii wstępnej na podtrzymującą stosowaną 1-2 razy w tygodniu. Eksperti niemieccy w omawianej analizie rekomendują obecnie stosowanie terapii podtrzymującej 1-2 razy w tygodniu po standardowym, zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego okresie wstępnego stosowania leku [63].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE W TRAKCIE TERAPII

Zarówno GKS, jak i VDA stosowane w terapii miejscowej mają typowe dla nich działania niepożądane. W przypadku GKS występują one szczególnie przy długotrwałym stosowaniu leku i obejmują m.in. zaniki skóry, przebarwienia, odbarwienia, trądzik posteroიდowy, hipertrichozę, zaburzenia funkcji barierowej skóry i wzrost przeznaskórkowej utraty wody. Miejscowe VDA często powodują podrażnienie skóry wokół zmian, rumień i świąd, które są najczęstszą przyczyną odstawienia leku przez chorych [69-71].

Niedawno opublikowane wyniki badań wykazały, że dodanie CAL do hodowli fibroblastów i keratynocytów przeciwdziała efektom atrofogennym BD i klobetazolu poprzez modulowanie ekspresji kluczowych białek macierzy pozakomórkowej, takich jak kolagen typu I, metaloproteinazy macierzy i kwas hialuronowy [72]. W wielośrodkowych badaniach klinicznych udowodniono, że zastosowanie preparatu łączonego GKS i VDA było związane ze znacznie mniejszą liczbą objawów niepożądanych, takich jak świąd, pieczenie i podrażnienie skóry w porównaniu z monoterapią VDA [65]. W badaniu Douglasa i wsp. [40] powyższe objawy niepożądane wystąpiły u 8,1% pacjentów leczonych preparatem BD/CAL i u 12,0% chorych stosujących monoterapię CAL. Ma to istotne znaczenie szczególnie w zakresie współpracy z pacjentem – mniejsze objawy niepożądane powodują, że terapia łączona jest lepiej akceptowana przez chorych, a przez to stosowana prawidłowo i chętniej niż inne metody leczenia, co prowadzi do lepszych efektów terapeutycznych [25].

PODSUMOWANIE

Preparaty łączone BD/CAL są obecnie jedną z najskuteczniejszych metod leczenia miejscowego łuszczycy

adverse reactions and convenient application make the drugs popular among the patients. However, the usage of BD/CAL drugs in long-lasting and maintenance therapies should be studied further.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

cy. Składniki aktywne preparatów wykazują synergizm działania na wielu etapach patogenezы choroby. Rzadko występujące działania niepożądane i wygoda stosowania powodują, że leki te są bardzo chętnie stosowane przez pacjentów. Potrzebne są dalsze badania nad zastosowaniem leków z BD/CAL w terapii długoterminowej i podtrzymującej.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Parisi R., Symmons D.P., Griffiths C.E., Ashcroft D.M.: Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013, 133, 377-385.
2. Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., Kaszuba A., Krasowska D., Lesiak A., et al.: Łuszczyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna. *Przegl Dermatol* 2018, 105, 225-243.
3. Peeters P., Ortonne J.P., Sitbon R., Guignard E.: Cost-effectiveness of once-daily treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2005, 211, 139-145.
4. Fouere 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.
5. Martin L.R., Williams S.L., Haskard K.B., Dimatteo M.R.: The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag* 2005, 1, 189-199.
6. Szepietowski J., Kaszuba A., Chodorowska G., Adamski Z., Reich A.: Miejsce preparatu złożonego kalcypotriolu i dipropionianu betametazonu w maści w leczeniu zewnętrznym łuszczycy: opinia ekspercka. *Dermatol Klin* 2011, 13, 119-125.
7. Samarasekera E.J., Sawyer L., Wonderling D., Tucker R., Smith C.H.: Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol* 2013, 168, 954-967.
8. Bury Y., Ruf D., Hansen C.M., Kissmeyer A.M., Binderup L., Carlberg C.: Molecular evaluation of vitamin D₃ receptor agonists designed for topical treatment of skin diseases. *J Invest Dermatol* 2001, 116, 785-792.
9. Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I., Haussler C.A., Hsieh D., Hsieh J.C.: Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 2013, 92, 77-98.
10. Charakida A., Dadzie O., Teixeira F., Charakida M., Evangelou G., Chu A.C.: Calcipotriol/betamethasone dipropionate for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2006, 7, 597-606.
11. Wissink S., van Heerde E.C., van der Burg B., van der Saag P.T.: A dual mechanism mediates repression of NF-kappaB activity by glucocorticoids. *Mol Endocrinol* 1998, 12, 355-363.
12. Simonsen L., Hoy G., Didriksen E., Persson J., Melchior N., Hansen J.: Development of a new formulation combining calcipotriol and betamethasone dipropionate in an ointment vehicle. *Drug Dev Ind Pharm* 2004, 30, 1095-1102.
13. Traulsen J.: Bioavailability of betamethasone dipropionate when combined with calcipotriol. *Int J Dermatol* 2004, 43, 611-617.
14. Griffiths C.E., Barker J.N.: Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007, 370, 263-271.
15. Kim J., Krueger J.G.: The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin* 2015, 33, 13-23.
16. Lovato P., Norsgaard H., Tokura Y., Ropke M.A.: Calcipotriol and betamethasone dipropionate exert additive inhibitory effects on the cytokine expression of inflammatory dendritic cell-Th17 cell axis in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2016, 81, 153-164.
17. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J.: Psoriasis. *N Engl J Med* 2009, 361, 496-509.
18. Jadali Z., Eslami M.B.: T cell immune responses in psoriasis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2014, 13, 220-230.
19. Nograles K.E., Zaba L.C., Guttman-Yassky E., Fuentes-Duculan J., Suarez-Farinas M., Cardinale I., et al.: Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulated distinct inflammatory and keratinocyte – response pathways. *Br J Dermatol* 2008, 159, 1092-1102.
20. Harper E.G., Guo C., Rizzo H., Lillis J.V., Kurtz S.E., Skorcheva I., et al.: Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2009, 129, 2175-2183.
21. Fujiyama T., Ito T., Umayahara T., Ikeya S., Tatsuno K., Funakoshi A.: Topical application of a vitamin D3 analogue and corticosteroid to psoriasis plaques decreases skin infiltration of Th17 cells and their ex vivo expansion. *J Allergy Clin Immunol* 2016, 138, 517-528.
22. Sugiyama H., Gyulai R., Toichi E., Garaczi E., Shimada S., Stevens S.R., et al.: Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005, 174, 164-173.
23. Yun W.J., Lee D.W., Chang S.E., Yoon G.S., Huh J.R., Won C.H., et al.: Role of CD4CD25FOXP3 regulatory T cells in psoriasis. *Ann Dermatol* 2010, 22, 397-403.
24. Bovenschen H.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E., Woestenenk R., Joosten I., Koenen H.J.: Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol* 2011, 131, 1853-1860.

25. Segaert S., Shear N.H., Chiricozzi A., Thaçi D., Carrascosa J.M., Young H., et al.: Optimizing anti-inflammatory and immunomodulatory effects of corticosteroid and vitamin D analogue fixed-dose combination therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017, 7, 265-279.
26. Cai Y., Fleming C., Yan J.: New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell Mol Immunol* 2012, 9, 302-309.
27. Hegyi Z., Zwicker S., Bureik D., Peric M., Koglin S., Batycka-Baran A., et al.: Vitamin D analog calcipotriol suppresses the Th17 cytokine-induced proinflammatory S100 "alarmins" psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012, 132, 1416-1424.
28. Bikle DD.: 1,25(OH)2D3-regulated human keratinocyte proliferation and differentiation: basic studies and their clinical application. *J Nutr* 1995, 125 (6 Suppl), 1709-1714.
29. van der Vleuten C.J., de Jong E.M., van de Kerkhof P.C.: Epidermal differentiation characteristics of the psoriatic plaque during treatment with calcipotriol. *Arch Dermatol Res* 1996, 288, 366-372.
30. Körver J.E., Vissers W.H., van Rens D.W., Pasch M.C., van Erp P.E., Boezeman J.B., et al.: A double-blind, randomized quantitative comparison of calcitriol ointment and calcipotriol ointment on epidermal cell populations, proliferation and differentiation. *Br J Dermatol* 2007, 156, 130-137.
31. Bouillon R., Allewaert K., Xiang D.Z., Tan B.K., van Baelen H.: Vitamin D analogs with low affinity for the vitamin D binding protein: enhanced in vitro and decreased in vivo activity. *J Bone Miner Res* 1991, 6, 1051-1057.
32. Takahashi H., Ibe M., Kinouchi M., Ishida-Yamamoto A., Hashimoto Y., Iizuka H.: Similarly potent action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues, tacalcitol, calcipotriol, and maxacalcitol on normal human keratinocyte proliferation and differentiation. *J Dermatol Sci* 2003, 31, 21-28.
33. Kristl J., Slanc P., Krasna M., Berlec A., Jeras M., Strukelj B.: Calcipotriol affects keratinocyte proliferation by decreasing expression of early growth response-1 and polo-like kinase-2. *Pharm Res* 2008, 25, 521-529.
34. Stojadinovic O., Lee B., Vouthounis C., Vukelic S., Pastar I., Blumenberg M., et al.: Novel genomic effects of glucocorticoids in epidermal keratinocytes: inhibition of apoptosis, interferon-gamma pathway, and wound healing along with promotion of terminal differentiation. *J Biol Chem* 2007, 282, 4021-4034.
35. van der Velden H.M., Pasch M.C., van Erp P.E., van Lingem R.G., Otero M.E., de Boer-van Huizen R.T., et al.: Treatment of plaque psoriasis with the two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate versus both monotherapies: an immunohistochemical study. *J Dermatolog Treat* 2010, 21, 13-22.
36. van Rossum M.M., van Erp P.E., van de Kerkhof P.C.: Treatment of psoriasis with a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate: a flow cytometric study. *Dermatology* 2001, 203, 148-152.
37. Fisher L.B., Maibach H.I.: The effect of corticosteroids on human epidermal mitotic activity. *Arch Dermatol* 1971, 103, 39-44.
38. Hein R., Korting H.C., Mehring T.: Differential effect of medium potent non halogenated double-ester-type and conventional glucocorticoids on proliferation and chemotaxis of fibroblasts in vitro. *Skin Pharmacol* 1994, 7, 300-306.
39. Patel N.U., Felix K., Reimer D., Feldman S.R.: Calcipotriene/betamethasone dipropionate for the treatment of psoriasis vulgaris: an evidence-based review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017, 10, 385-391.
40. Douglas W.S., Poulin Y., Decroix J., Ortonne J.P., Mrowietz U., Gulliver W., et al.: A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol* 2002, 82, 131-135.
41. Guenther L., Van de Kerkhof P.C.M., Snellman E., Kragballe K., Chu A.C., Tegner E., et al.: 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.
42. Kaufmann R., Bibby A.J., Bissonnette R., Cambazard F., Chu A.C., Decroix J., et al.: A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002, 205, 389-393.
43. Papp K.A., Guenther L., Boyden B., Larsen F.G., Harvima R.J., Guillohou J.J.: 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.
44. Kragballe K., Noerrelund K.L., Lui H., Ortonne J.P., Wozel G., Uurasmaa T.: Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2004, 150, 1167-1173.
45. Saraceno R., Andreassi L., Ayala F., Bongiorno M.R., Giannetti A., Lisi P., et al.: Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial. *J Dermatolog Treat* 2007, 18, 361-365.
46. Huang L., Li M., Huang Q.: Calcipotriol betamethasone ointment in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel group study. *Chin J Dermatol* 2009, 42, 691-694.
47. Fleming C., Ganslandt C., Guenther L., Johannesson A., Buckley C., Simon J.C., 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, 465-471.
48. Menter A., Gold L.S., Bukhalo M., Grekin S., Kempers S., Boyce B.M., et al.: Calcipotriene plus betamethasone dipropionate topical suspension for the treatment of mild to moderate psoriasis vulgaris on the body: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2013, 12, 92-98.
49. 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.
50. Surber C., Smith E.W.: The mystical effects of dermatological vehicles. *Dermatology* 2005, 210, 157-168.
51. Moser K., Kriwet K., Froehlich C., Kalia Y.N., Guy R.H.: Supersaturation: enhancement of skin penetration and permeation of a lipophilic drug. *Pharm Res* 2001, 18, 1006-1011.
52. Lind M., Nielsen K.T., Scheffe L.H., Norremark K., Eriksson A.H., Norsgaard H., 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 (Heidelb)* 2016, 6, 413-425.
53. Queille-Roussel C., Rosen M., Clonier F., Nørremark K., Lacour J.P.: Betamethasone dipropionate aerosol foam compared with betamethasone 17-valerate-medicated plaster for the treatment of psoriasis. *Clin Drug Investig* 2017, 37, 355-361.

54. **Lebwohl M., Tyring S., Bukhalo M., Alonso-Llamazares J., Olesen M., Lawson D., 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 II study. *J Clin Aesthet Dermatol* 2016, 9, 34-41.
55. **Queille-Roussel C., Olesen M., Villumsen J., Lacour J.P.:** Efficacy of an innovative aerosol foam formulation of fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate in patients with psoriasis vulgaris. *Clin Drug Investig* 2015, 35, 239-245.
56. **Paul C., Stein Gold L., Cambazard F., Kalb R., Lawson D., Moller A.H.:** More rapid improvement in quality of life with fixed combination calcipotriene plus betamethasone dipropionate aerosol foam versus topical suspension (PSO-ABLE study in patients with psoriasis vulgaris). *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, AB260 (abst P3712).
57. **Paul C., Stein Gold L., Cambazard F., Kalb R.E., Lawson D., Bang B., et al.:** Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy versus gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017, 31, 119-126.
58. **Leonardi C., Bagel J., Yamauchi P., Pariser D., Xu Z., Olesen M., 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, 1468-1477.
59. **Leonardi C., Bagel J., Yamauchi P., Pariser D., Xu Z., Moeller A., 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, 981-987.
60. **Menter A., Stein G.L., Koo J., Villumsen J., Rosen M., Lebwohl M.:** 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, 119-124.
61. **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. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011, 9, 825-831.
62. **Sticherling M., Eicke C., Anger T.:** Practicability of combined treatment with calcipotriol/betamethasone gel (Daivobet Gel) and improvement of quality of life in patients with psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013, 11, 420-427.
63. **Augustin M., Mrowietz U., Bonnekoh B., Rosenbach T., Thaçi D., Reusch M., 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, 667-682.
64. **Kragballe K., Austad J., Barnes L., Bibby A., de la Brassinne M., Cambazard F., et al.:** 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.
65. **Kragballe K., Austad J., Barnes L., Bibby A., de la Brassinne M., Cambazard F., 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, 1155-1160.
66. **Fleming C., Ganslandt C., Leese G.P.:** Short- and long-term safety assessment of a two-compound ointment containing calcipotriene betamethasone dipropionate (Taclonex/Daivobet/Dovobet ointment): hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2010, 9, 969-974.
67. **Luger T.A., Cambazard F., Larsen F.G., Bourcier M., Gupta G., Clonier F., 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, 321-328.
68. **Saraceno R., Camplone G., D'Agostino M., De Simone C., Di Cesare A., Filosa G., 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, 30-33.
69. **Segaert S., Røpke M.:** The biological rationale for use of vitamin D analogs in combination with corticosteroids for the topical treatment of plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2013, 12, 129-137.
70. **Schoepe S., Schacke H., May E., Asadullah K.:** Glucocorticoid therapy-induced skin atrophy. *Exp Dermatol* 2006, 15, 406-420.
71. **Scott L.J., Dunn C.J., Goa K.L.:** Calcipotriol ointment. A review of its use in the management of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2001, 2, 95-120.
72. **Norsgaard H., Kurdykowski S., Descargues P., Gonzalez T., Marstrand T., Dunstl G., et al.:** Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. *Arch Dermatol Res* 2014, 306, 719-729.

Received: 13.01.2018

Accepted: 28.05.2018

Otrzymano: 13.01.2018 r.

Zaakceptowano: 28.05.2018 r.

How to cite this article

Adamczyk M., Bartosińska J., Krasowska D.: Efficacy and safety of agents containing betamethasone dipropionate and calcipotriol in topical therapy of psoriasis. *Dermatol Rev/Przeł Dermatol* 2018, 105, 434-450. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2018.77113>.