

# Αλοιφή συνδυασμού καλσιποτριόλης/διπροπιανικής βηταμεθαζόνης: Μπορεί να αποτελεί την αγωγή πρώτης γραμμής στην κατά πλάκας ψωρίαση

Πετρίδης Α. | Γ' Δερματολογική Κλινική, Νοσ/μείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός", Αθήνα

## Περίληψη

Οι τοπικές αγωγές παραμένουν οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες θεραπείες και αφορούν στην πλειονότητα των ασθενών που πάσχουν από κατά πλάκας ψωρίαση. Η αλοιφή συνδυασμού καλσιποτριόλης και διπροπιανικής βηταμεθαζόνης αποτελεί τη νεότερα διαθέσιμη τοπική αγωγή για την πάθηση. Το προϊόν έχει μελετηθεί σε 7 μεγάλης κλινικής δοκιμές, διάρκειας από 4 έως και 52 εβδομάδες. Τα συνολικά τους αποτελέσματα καταδεικνύουν ταχεία και σημαντική κλινική ανταπόκριση με ένα πολύ καλό προφίλ ασφάλειας.

## *Two-compound ointment Containing Calcipotriol and Betamethasone Dipropionate: the Newest Available Topical Treatment for Plaque Psoriasis*

*Petridis A.*

## Summary

Topical treatments remain the most commonly used medications pertaining to the majority of the patients suffering from plaque psoriasis. The two-compound ointment containing calcipotriol and betamethasone dipropionate is the newest available topical treatment for the disease. The product has been assessed in 7 large clinical trials, lasting 4 to 52 weeks. Their overall results indicate a rapid and substantial clinical improvement with a very good safety profile.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΥΡΙΑ** • Ψωρίαση, τοπική αγωγή, συνδυασμός καλσιποτριόλης-διπροπιανικής βηταμεθαζόνης

**KEY WORDS** • Psoriasis, topical treatment, two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate

Στην αγωγή της κατά πλάκας ψωρίασης, οι πολλαπλές θεραπευτικές επιλογές γίνονται κατά κύριο λόγο με μία βαθμιδωτή πρόοδο ξεκινώντας από τις τοπικές θεραπείες και προχωρώντας σταδιακά, στην περίπτωση μη ανταπόκρισης, στη φωτοθεραπεία, στις συστηματικές και τέλος στις βιολογικές θεραπείες.

Το μεγάλο δίλημμα κατά την επιλογή μίας θεραπείας, ιδιαίτερα στις χρόνιες παθήσεις, είναι εάν αυτή ανταποκρίνεται στις προσδοκίες των ασθενών. Μια τέτοια επιλογή, αυξάνει τις πιθανότητες συμμόρφωσης των ασθενών στην αγωγή. Οι σημαντικότεροι παράγοντες μη συμμόρφωσης στην προτεινόμενη αγωγή αφορούν συνήθως στην πολυπλοκότητα της αγωγής, είτε λόγω της μακροχρόνιας διάρκειας χορήγησής της, είτε

λόγω της συχνότητας της ημερήσιας δοσολογίας της, είτε λόγω των συχνών αλλαγών στα θεραπευτικά σχήματα. Άλλοι παράγοντες περιλαμβάνουν την όχι άμεσα ορατή βελτίωση των συμπτωμάτων και τον φόβο για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της αγωγής.

Οι τοπικές θεραπείες αποτελούν την πρώτη θεραπευτική επιλογή και αφορούν στην πλειοψηφία των περιστατικών, αφού το 70-80% των ασθενών με ψωρίαση μπορούν να αντιμετωπισθούν θεραπευτικά αποκλειστικά με τοπική αγωγή.<sup>1</sup> Η εκπαίδευση των ασθενών με ψωρίαση είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην πλήρη εκμετάλλευση των δυνατοτήτων της τοπικής αγωγής.

Οι τοπικές θεραπείες περιλαμβάνουν τα κορτικο-

στεροειδή, τα ανάλογα της βιταμίνης D, την ανθραλίνη, την πίσσα και τα ρετινοειδή, με τις δύο πρώτες κατηγορίες να αποτελούν της συχνότερα συνταγογραφούμενες επιλογές σε Ευρώπη και Αμερική.

Τα ανάλογα της βιταμίνης D συνδέονται με τους ενδοκυττάριους υποδοχείς της βιταμίνης D (VDRs) οι οποίοι εκφράζονται σε διάφορα κύτταρα. Στην ψωρίαση, η σύνδεση της καλσιποτριόλης με τους υποδοχείς στα κερατινοκύτταρα και στα λεμφοκύτταρα ομαλοποιεί τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική διαφοροποίηση και προσδίδει ανοσοτροποποιητική και αντιφλεγμονώδη δράση.<sup>2</sup> Η δράση των κορτικοστεροειδών στην ψωρίαση είναι αντιφλεγμονώδης, αντιπολλαπλασιαστική και ανοσοκατασταλτική.<sup>3</sup> Ο συνδυασμός των δύο, χρησιμοποιούταν εδώ και χρόνια από τους δερματολόγους στην καθημερινή κλινική πρακτική, αφού οι διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης της καλσιποτριόλης και των κορτικοστεροειδών είχε αποδειχθεί ότι μαζί, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί στην κάθαρση των βλαβών, στη διατήρηση της πάθησης υπό έλεγχο, στη μείωση της εμφάνισης ατροφίας από τα κορτικοστεροειδή και ερεθισμού από την καλσιποτριόλη.<sup>4</sup> Η δυσκολία εφαρμογής δύο προϊόντων δύο φορές την ημέρα, η αδυναμία ανάμειξης των ουσιών λόγω της μη συμβατότητάς τους και της μειωμένης συγκέντρωσης των δραστικών συστατικών, βρήκαν λύση με την εισαγωγή της αλοιφής συνδυασμού καλσιποτριόλης και διπροπιονικής βηταμεθαζόνης στην θεραπευτική μας φαρέτρα.

Η αποτελεσματικότητα του προϊόντος δύο συστατικών, της καλσιποτριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης, έχει διερευνηθεί σε έξι μεγάλες, διεθνείς, προοπτικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές κλινικές δοκιμές φάσης III, σε περισσότερους από 6000 ψωριασικούς ασθενείς. Η μείωση του δείκτη της επιφάνειας και της σοβαρότητας της ψωρίασης (PASI), μετά από θεραπεία 4 εβδομάδων με το προϊόν συνδυασμού, είναι περίπου 70% και η τιμή αυτή αναπαράγεται σε όλες τις κλινικές μελέτες.<sup>5</sup> Η βελτίωση των συμπτωμάτων της ψωρίασης γίνεται άμεσα, αφού από την πρώτη εβδομάδα η μείωση του δείκτη της επιφάνειας και της σοβαρότητας της ψωρίασης (PASI) φθάνει το 45%.<sup>5</sup>

Σε κλινική μελέτη τριών παραλλήλων ομάδων, διάρκειας μεγαλύτερης των τεσσάρων εβδομάδων, όπου έλαβαν μέρος 972 ασθενείς, η αλοιφή συνδυασμού καλσιποτριόλης και διπροπιονικής βηταμεθαζόνης έχει φανεί ότι είναι αποτελεσματική και ασφαλής. Στην πρώτη ομάδα, το προϊόν συνδυασμού χρησιμοποιήθηκε μία φορά ημερησίως για 8 εβδομάδες, στη δεύτερη ομάδα μία φορά ημερησίως για 4 εβδομάδες ακολουθούμενο, για 4 εβδομάδες, από καλσιποτριόλη

άπαξ ημερησίως από Δευτέρα έως Παρασκευή και το προϊόν συνδυασμού Σαββατοκύριακο και στην τρίτη ομάδα χρησιμοποιήθηκε αλοιφή καλσιποτριόλης δύο φορές ημερησίως για 8 εβδομάδες. Η μέση εκατοστιαία μείωση του δείκτη PASI στις 8 εβδομάδες ήταν 73.3, 68.2 και 64.1 αντίστοιχα ( $p < 0.001$ )., Στην ομάδα που εφάρμοσε το προϊόν συνδυασμού, η μέγιστη βελτίωση παρατηρήθηκε την πέμπτη εβδομάδα και διατηρήθηκε για τις επόμενες 3 εβδομάδες.<sup>6,7</sup>

Μετα-αναλύσεις των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών της φάσης III κατέδειξαν ότι το προφίλ αποτελεσματικότητας του προϊόντος συνδυασμού καλσιποτριόλης/ διπροπιονικής βηταμεθαζόνης είναι το ίδιο υψηλό, ανεξαρτήτως της ηλικίας των ασθενών αλλά και της αρχικής σοβαρότητας της ψωρίασης κατά την έναρξη της αγωγής.<sup>8,9</sup>

Αναγνωρίζοντας ότι η ψωρίαση είναι μία χρόνια πάθηση που συχνά απαιτεί μία μακροχρόνια αγωγή πέραν των 4-8 εβδομάδων, οι ερευνητές διεξήγαγαν μία μελέτη, διάρκειας 52 εβδομάδων με το προϊόν συνδυασμού καλσιποτριόλης/ διπροπιονικής βηταμεθαζόνης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες με τα εξής θεραπευτικά σχήματα: η πρώτη ομάδα χρησιμοποιούσε μόνο το προϊόν συνδυασμού καλσιποτριόλης/ διπροπιονικής βηταμεθαζόνης, η δεύτερη ομάδα εφάρμοζε το προϊόν συνδυασμού εναλλασσόμενα με καλσιποτριόλη ανά 4 εβδομάδες και η τρίτη ομάδα χρησιμοποιούσε μόνο καλσιποτριόλη μετά από μία αρχική περίοδο 4 εβδομάδων χρήσης του προϊόντος συνδυασμού (ομάδα ελέγχου). Οι ασθενείς εφάρμοζαν τη αγωγή της μελέτης όταν απαιτείτο, καθώς κάτι τέτοιο αντανακλά τη συνήθη κλινική πρακτική. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με τουλάχιστο μέτριας βαρύτητας νόσο. Δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες, στον αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών.<sup>10</sup>

Στην ίδια κλινική μελέτη, δευτερεύον αντικείμενο έρευνας ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του προϊόντος συνδυασμού καλσιποτριόλης/διπροπιονικής βηταμεθαζόνης μετά από μακροχρόνια χρήση. Έγινε εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των τριών ομάδων από τους ερευνητές και από τους ασθενείς.<sup>11</sup> Αν και η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας δεν ήταν ο κύριος στόχος της μελέτης, τα αποτελέσματα κατέδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση κατά την διάρκεια των 52 εβδομάδων, για το προϊόν συνδυασμού καλσιποτριόλης/διπροπιονικής βηταμεθαζόνης, σύμφωνα με την εκτίμηση των ερευνητών.<sup>12</sup> Δεν υπήρξε καμία ένδειξη ταχυφυλαξίας για το προϊόν συνδυασμού.<sup>11</sup>

Με βάση τα προηγούμενα κλινικά ευρήματα, ο

Εικόνα 1



Ευρωπαϊκός και στην συνέχεια ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων τροποποίησε την άδεια χρήσης του προϊόντος ώστε να επιτρέπεται η επαναλαμβανόμενη χρήση του, κάτω από ιατρική επίβλεψη.<sup>13</sup>

Συνοψίζοντας, το προϊόν συνδυασμού της καλσιποτριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης έχει τεκμηριωμένα υψηλή αποτελεσματικότητα στην αγωγή της ήπιας, μέτριας και σοβαρής κατά πλάκας ψωρίασης και ένα προφίλ ασφάλειας που δικαιολογεί την μακροχρόνια χρήση του. Επιπροσθέτως, η ευκολία εφαρμογής που προσδίδει η δοσολογία άπαξ ημερησίως και η χρήση του, όποτε απαιτείται, στην θεραπεία συντήρησης, σε συνδυασμό με την άμεση υποχώρηση των συμπτωμάτων, ορατή στους ασθενείς από την πρώτη ή δεύτερη εβδομάδα, βελτιώνει την συμμόρφωση των ασθενών και ευνοεί την θεραπευτική επιτυχία. Τα εντυπωσιακά αποτελέσματα των κλινικών μελετών είναι επαρκή για να δικαιολογήσουν την εισαγωγή του προϊόντος συνδυασμού της καλσιποτριόλης και της διπροπιονικής βηταμεθαζόνης ως αγωγή πρώτης γραμμής για την κατά πλάκας ψωρίαση, που είναι επιδεκτική σε τοπική αγωγή.<sup>14</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352:1899-912.
- Fenton C, *American J Clinical Derm*. 2004.
- Del Rosso J, Friedlander SF. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53:S50-8.
- Stein Gold L, Corvari L. The roles of safety and compliance in determining effectiveness of topical therapy for psoriasis. *Cutis*. 2007; 79:32-8.
- Guenther LC. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: a new topical ointment for psoriasis. *Expert Review of Dermatology* 2006; 1:791-797.
- Kragballe K, Noerrelund KL, Lui H, et al. Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/ betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2004; 150:1167-1173.
- Guenther LC. Calcipotriol/betamethasone dipropionate: Daivobet®/Dovobet® Therapy 2005; 2:343-348.
- Parslew R, Traulsen J. Efficacy and local safety of a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in elderly patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 2005; 15:37-9.
- Van de Kerkhof PCM, Wasel N, Kragballe K, et al. A Two-Compound Product Containing Calcipotriol and Betamethasone Dipropionate Provides Rapid, Effective Treatment of Psoriasis vulgaris regardless of Baseline Disease Severity. *Dermatology* 2005; 210:294-299.
- 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: 1155-1160.
- Kragballe K, Austad J, Barnes L, et al. Efficacy Results of a 52-Week, Randomised, 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.
- Kragballe K, Corvari L. An Innovation in Topical Therapy: Insights From International Dermatologists. *Cutis*. 2007; 79:39.
- SmPc Dovobet® [ημερομηνία αναθεώρησης κειμένου 12/2/2007].
- Charakida A, Dadzie O, Teixeira F, et al. Calcipotriol/betamethasone dipropionate for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:597-606.

### Αλληλογραφία: Α. Πετρίδης

Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

Γ Δερματολογική Κλινική

Ι. Δραγούμν 5, 16121 Καισαριανή, Αθήνα

e-mail: Drpetridis@internet.gr

# FROÏKA®

## SENSITIVE



ΤΟ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟ, ΜΗ ΑΝΕΚΤΙΚΟ ΔΕΡΜΑ  
ΞΑΝΑΒΡΙΣΚΕΙ ΤΗΝ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ ΤΟΥ



**+** Στα Φαρμακεία

Νευρο-κοσμητική δράση στην υπηρεσία του δέρματος

Δερματολογικά Δοκιμασμένα



ΑΘΗΝΑ: Αγγελιάου 36, 166 75, τηλ.: 210 9605610-15, Fax: 210 9620097  
 ΘΕΣ/ΝΙΚΗ: Αριστοτέλους 28, τηλ.: 2310 243746, Fax: 2310 243747  
 Web site: www.froïka.com, E-mail: info@froïka.com, Τηλ. Επικοινωνίας: 210 9605610

Μ. ΠΙΤΣΙΝΙΔΗΣ Α.Ε.