

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 23(1), 47-52
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review Article

CLASCOTERONE: A NEW TOPICAL ANTIANDROGEN AGENT

Magdalena Sitnik^{1*}, Jakub Olszewski¹, Maciej Bara², Piotr Armański³, Katarzyna Herjan⁴

¹ Masovian Brodnowski Hospital, 03-242 Warsaw, Poland

² Infant Jesus Clinical Hospital, Medical University of Warsaw, 02-005 Warsaw, Poland

³ District Hospital in Sochaczew, 96-500 Sochaczew, Poland

⁴ Center of Postgraduate Medical Education, Prof. W. Orłowski Memorial Hospital, 00-401 Warsaw, Poland

* Correspondence, e-mail: magda.sitnik@gmail.com

Received: 06.08.2024 / Accepted: 14.12.2024 / Published: 07.02.2025

ABSTRACT

Androgen hormones and androgen receptors both play a significant role in the pathogenesis of certain skin disorders, such as acne vulgaris and androgenetic alopecia (AGA) in both males and females. Systemic antiandrogen therapies, such as oral contraceptives and spironolactone, are potentially effective strategies for the treatment of acne and AGA. However, they are associated with systemic adverse effects and are unsuitable for use in males. Clascoterone cream, 1%, is a novel topical androgen receptor inhibitor. The use of a topical antiandrogen drug significantly reduces the risk of these side effects. Clascoterone is currently the only topical ARI approved by the Food and Drug Administration (FDA). It is indicated for patients 12 years of age and older with facial acne vulgaris. Several clinical studies demonstrated the effectiveness of clascoterone in treating acne with a favorable safety profile. The other indications for clascoterone, including the treatment of AGA, are currently under investigation. The promising results from clinical trials suggest that clascoterone may soon play a broader role in dermatology, offering benefits for conditions that currently have limited treatment options.

KEYWORDS: clascoterone, klaskoteron, androgen inhibitor, topical acne therapy, androgenetic alopecia
Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Hormony androgenowe (androgeny) oraz receptory androgenowe (AR) odgrywają zarówno znaczącą rolę w regulacji wielu procesów fizjologicznych jak i w patogenezie niektórych chorób skóry, takich jak trądzik pospolity (dalej: trądzik) czy łysienie androgenowe (AGA). Głównym krążącym androgenem jest testosteron, który w procesie obwodowej konwersji jest przekształcany przez 5 α -reduktazę do dihydrotestosteronu (DHT). DHT wykazuje działanie wielokrotnie silniejsze od innych androgenów i w głównym stopniu odpowiada za obwodowe efekty androgenowe, w tym procesy uczestniczące w patofizjologii trądziku czy AGA. Ponadto, w sebocytach, gruczołach potowych i komórkach brodawek skórnych inne krążące prohormony androgenne, dehydroepiandrosteron (DHEA) i androstendion, także mogą być przekształcane w testosteron i DHT [1].

Obwodowe efekty działania androgenów są zapoczątkowywane przez przyłączenie się testosteronu bądź DHT do AR. AR należy do receptorów jądrowych i działa jako czynnik transkrypcyjny regulujący ekspresję

genów docelowych [2]. W odpowiedzi na aktywację AR dochodzi między innymi do regulacji wzrostu i różnicowania gruczołów łojowych oraz wzrostu włosów w jednostce włosowo-łojowej [3]. Nadmierna aktywacja AR może być wywołwana zarówno przez zaburzenia ogólnoustrojowej gospodarki hormonalnej i zwiększenie stężeń hormonów androgenowych w surowicy, jak i zaburzony proces konwersji androgenów do DHT.

Poznanie roli androgenów w chorobach skóry, takich jak trądzik czy AGA, umożliwiło poszukiwanie celowanego leczenia, które poprzez zmniejszenie nasilenia aktywacji AR bezpośrednio hamuje rozwój zmian skórnych. Do leków działających w tym mechanizmie należą przede wszystkim dwuskładnikowe doustne tabletki antykoncepcyjne (DTA) zawierające etynyloestradiol oraz progestageny. Wśród DTA za komponentę antyandrogeną odpowiadają przede wszystkim substancje z grupy progestagenów. Stosowane są także inne substancje posiadające w swoim działaniu mniej lub bardziej wyrażony profil antyandrogenowy, jak leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego (spironolakton), czy inhibitory 5 α -reduktazy (finasteryd). Leki te są jednak podawane ogólnoustrojowo, w związku

z czym wykazują się dużym ryzykiem wywoływania działań niepożądanych, co istotnie ogranicza możliwości ich zastosowania [4].

Obecnie na szczególną uwagę zasługuje klaskoteron. Jest to pierwszy i do tej pory jedyny stosowany miejscowo, dopuszczony do użytku w leczeniu trądziku inhibitor receptora androgenowego. Jego skuteczność oraz możliwości zastosowania w innych jednostkach chorobowych są obecnie przedmiotem intensywnych badań. Niniejszy artykuł ma na celu zebranie i podsumowanie dostępnych danych na temat efektów klinicznych klaskoteronu oraz obecnych i potencjalnych wskazań klinicznych do jego stosowania w wybranych chorobach androgenozależnych.

2. Budowa i mechanizm działania

Klaskoteron (17 α -propionian korteksolonu) to steroidowy związek o wzorze chemicznym C₂₄H₃₄O₅. Posiada on czteropierścieniowy szkielet identyczny z DHT [5]. Dokładny mechanizm jego działania nie jest poznany, jednak w badaniach in-vitro wykazano, że konkuruje on z DHT o wiązanie z AR w sebocytach, wykazując przy tym wyższe od DHT powinowactwo do tych receptorów. W ten sposób zmniejsza on transkrypcję genów regulowanych przez androgeny, co prowadzi do mniejszej produkcji sebum oraz cytokin prozapalnych, które przyczyniają się do rozwoju trądziku [6]. Klaskoteron szybko metabolizowany jest do nieaktywnej formy (korteksolon), co ogranicza jego działanie do miejsca stosowania oraz minimalizuje ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych antyandrogennych działań niepożądanych [7, 8].

3. Bezpieczeństwo

W dwóch wielośrodkowych badaniach 2 fazy (NCT01831960 i NCT02720627) oceniano między innymi wpływ stosowania klaskoteronu na odpowiedź osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) podczas 14-dniowej terapii w dwóch różnych dawkach. W badaniu pierwszym stosowano od 4 do 6 gramów klaskoteronu 1% 2 razy dziennie przez 14 dni, natomiast w badaniu drugim stosowano 2 gramy klaskoteronu 1% 2 razy dziennie przez 14 dni. Łącznie, w obydwu badaniach, w wykonanych badaniach laboratoryjnych u 5 z 69 pacjentów zaobserwowano cechy łagodnej, odwracalnej supresji osi HPA, bez klinicznych objawów supresji nadnerczy. Wszyscy pacjenci mieli prawidłowy poziom kortyzolu w kontrolnych badaniach wykonanych po 4 tygodniach [9]. W badaniach fazy 3, podczas stosowania 1% kremu z klaskoteronem, w ilości około 1 grama, stosowanego 2 razy dziennie przez 12 tygodni, nie zaobserwowano objawów zahamowania czynności nadnerczy [10]. Jednocześnie nie obserwowano znaczących różnic w zmianie stężenia potasu w stosunku do wartości wyjściowej między pacjentami, którzy otrzymywali klaskoteron a tymi, którzy otrzymywali podłoże pozbawione substancji aktywnej. Przypadki hiperkalemii obserwowano w obu grupach - żaden z tych przypadków nie został zgłoszony jako zdarzenie niepożądane i nie doprowadził do przerwania badania [11].

W dwóch badaniach fazy 3 (NCT02608450 i NCT02608476) wykazano bezpieczeństwo i dobrą tolerancję kremu z klaskoteronem w stężeniu 1%, stosowanego dwa razy dziennie przez 12 tygodni w porównaniu z podłożem pozbawionym substancji aktywnej. Najczęściej

obserwowanymi działaniami niepożądanymi były miejscowe reakcje skórne: rumień (11,3%-13,1% klaskoteron vs 14,8%-15,7% podłoże pozbawione substancji aktywnej) oraz łuszczenie / suchość skóry (8,8%-12,2% klaskoteron vs 7,6%-13,0% podłoże pozbawione substancji aktywnej). Większość reakcji w obu badaniach miała łagodne lub umiarkowane nasilenie [10].

Warto zauważyć, że wchłanianie ogólnoustrojowe klaskoteronu jest minimalne, co skutkuje bardzo niskim poziomem leku we krwi. Zmniejsza to ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych, które mogą istotnie ograniczać zastosowanie doustnych leków wykazujących działanie antyandrogenowe.

W długoterminowej obserwacji u pacjentów w wieku ≥ 12 lat stwierdzono, że krem z klaskoteronem w stężeniu 1% utrzymywał korzystny profil bezpieczeństwa i skuteczności przez okres do 12 miesięcy [12].

4. Wskazania

4.1. Trądzik pospolity

Trądzik jest przewlekłą chorobą zapalną jednostki włosowo-łojowej obecną u nawet 9,4% światowej populacji. Choroba ta występuje najczęściej w grupie nastolatków. Według różnych szacunków dotyka ona od 35% do prawie 100% osób w tej grupie wiekowej [13]. Trądzik charakteryzuje się występowaniem zmian niezapalnych (zaskórników otwartych i zamkniętych) oraz zapalnych (grudki, krosty, guzki i cysty). Najczęstszą lokalizacją zmian są obszary skóry bogate w gruczoły łojowe takie jak twarz, klatka piersiowa i plecy [14]. Patogeneza trądziku jest wieloczynnikowa - obecnie wyróżnia się cztery podstawowe mechanizmy - nadmierna produkcja sebum, obecność stanu zapalnego w mieszk włosowym, hiperproliferacja keratynocytów oraz kolonizacja przez *Cutibacterium acnes* [15]. Gruczoły łojowe zawierają niezbędne enzymy zaangażowane w konwersję testosteronu do DHT, który następnie przyłącza się do AR, powodując jego aktywację. W odpowiedzi dochodzi między innymi do wzrostu produkcji sebum [16].

Leczenie trądziku obejmuje szereg metod mających na celu zmniejszenie nasilenia aktywnych zmian trądzikowych, zapobieganie powstawaniu nowych i minimalizowanie ryzyka powstawania blizn. W pierwszym rzucie leczenie stosowanie mają przede wszystkim leki aplikowane miejscowo, takie jak retinoidy (tretynoina, adapalen) [17, 18], nadtlenek benzoilu [19] i antybiotyki (erytromycyna, klindamycyna) [20, 21]. W przypadkach niereagujących na leczenie stosowane wyłącznie miejscowo wykorzystuje się leki w formie doustnej, przede wszystkim doksycylinę [22], limescycylinę [23], izotretynoinę [24] czy leki o działaniu antyandrogenowym. Do ostatniej grupy zaliczamy DTA zawierające estrogen i progestageny o profilu antyandrogenowym oraz stosowany poza wskazaniem spironolakton. Zarówno DTA jak i spironolakton mogą być stosowane wyłącznie w leczeniu trądziku u kobiet [25]. Ich zastosowanie jest jednak w sposób istotny ograniczone przez niekorzystny profil bezpieczeństwa.

W związku ze znaczącym udziałem androgenów w patogenezie zmian trądzikowych poszukiwano nowych cząsteczek o działaniu antyandrogenowym, ale z mniejszym

ryzykiem poważnych, ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Efektem tych prac była rejestracja i wprowadzenie do obrotu klaskoteronu, który jest pierwszym od 40 lat nowym lekiem przeciwtrądzikowym.

Pilotażowe, 8-tygodniowe, randomizowane badanie fazy 2 z podwójnie ślepą próbą (EudraCT nr 2008-004335-37) wykazało potencjalną skuteczność klaskoteronu w kremie 1% w porównaniu z miejscową tretynoiną w kremie 0,05% i placebo u mężczyzn z trądzikiem twarzy (2-3 punkty w skali IGA - skala umieszczona w Tabeli 1.). W 8. tygodniu krem klaskoteron 1% był istotnie skuteczniejszy niż placebo w zmniejszaniu całkowitej liczby zmian (poprawa o 28,3%; $p = 0,0017$), liczby zmian zapalnych (poprawa o 27,9%; $p = 0,0134$) i nasilenia trądziku (poprawa wskaźnika nasilenia trądziku o 23,4%; $p = 0,009$). Krem klaskoteron 1% był klinicznie, ale nieistotnie statystycznie, bardziej skuteczny niż krem z tretynoiną 0,05% w zmniejszaniu całkowitej liczby zmian (średnia poprawa 65,7% vs 52,5%), liczby zmian zapalnych (67,3% vs 50,7%) i nasilenia trądziku (68,4% vs 53,1%) [26].

W 12-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu fazy 2b (NCT01631474) z udziałem pacjentów w wieku ≥ 12 lat z trądzikiem pospolitym twarzy (2-4 w skali Investigator's Global Assessment (IGA) z 20-75 zmianami zapalnymi i 20-100 zmianami niezapalnymi) wykazano najwyższą skuteczność dla klaskoteronu w kremie w stężeniu 1% podawanego dwa razy dziennie w porównaniu do stężeń 0,1% oraz 0,5% [27].

Badania fazy 3 obejmowały dwa identyczne zaprojektowane, 12-tygodniowe randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badania (NCT02608450 i NCT02608476). Do badań włączano pacjentów w wieku ≥ 9 lat z trądzikiem pospolitym twarzy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (stopień 3 lub 4 w skali IGA oraz 30-75 zmian zapalnych i 30-100 zmian niezapalnych). Sukces leczenia zdefiniowano jako co najmniej 2-punktowe zmniejszenie wyniku IGA w stosunku do wartości wyjściowej. W obu badaniach wykazano, że krem klaskoteron 1% stosowany miejscowo dwa razy dziennie był skuteczniejszy w osiągnięciu sukcesu terapeutycznego niż miejscowo stosowany krem z podłożem pozbawionym substancji aktywnej (18,4% vs 9,0% w badaniu 1; 20,3% vs 6,5% w badaniu 2; oba $p < 0,001$). Podobnie, w 12. tygodniu klaskoteron wiązał się ze znacznie większą redukcją zmian niezapalnych (średnia bezwzględna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej -19,4 i -13,0 w badaniu pierwszym oraz -19,4 i -10,8 w badaniu drugim; w obydwu przypadkach $p < 0,001$) i zmian zapalnych (średnia bezwzględna zmiana w stosunku do wartości wyjściowej -19,3 i -15,5 w badaniu pierwszym oraz -20,0 i -12,6 w badaniu drugim; w obydwu przypadkach $p \leq 0,003$) [10].

Na podstawie wyżej wymienionych badań, krem klaskoteron 1% został zarejestrowany w leczeniu trądziku przez FDA w 2020 roku oraz znalazł się jako warunkowo zalecany lek w terapii trądziku w nowych wytycznych Amerykańskiej Akademii Dermatologii z 2024 roku [28, 29]. Warunkowe zalecenie wynika z obaw dotyczących wysokich kosztów leczenia klaskoteronem, które mogą wpływać na sprawiedliwy dostęp do leczenia. To warunkowe zalecenie może zostać zmienione w przyszłości w oczekiwaniu na zmiany w kosztach i dostępie do leczenia.

4.2. Trądzik odwrócony

Chociaż brak jest badań oceniających skuteczność klaskoteronu w leczeniu trądziku odwróconego, niektórzy badacze postulują możliwość wykorzystania tego leku w tej jednostce chorobowej. Etiologia trądziku odwróconego wciąż nie jest w pełni wyjaśniona, natomiast sugeruje się udział mechanizmów związanych z pobudzeniem receptorów androgenowych. Nie zaobserwowano zwiększonego stężenia androgenów w surowicy u osób chorych, w związku z czym podejrzewa się, że za rozwój trądziku odwróconego może odpowiadać nasilona przemiana testosteronu do 5-alfa-DHT lub zaburzona odpowiedź receptorów androgenowych [30]. Mogłoby to stanowić potencjalny punkt uchwytu dla klaskoteronu [31]. Biorąc pod uwagę brak powszechnie dostępnych i skutecznych terapii trądziku odwróconego, uzasadnione wydaje się podjęcie dalszych badań nad użyciem klaskoteronu w tym wskazaniu. Obecnie dostępne dane są skąpe, natomiast w literaturze można odnaleźć przykłady skutecznego użycia klaskoteronu w leczeniu trądziku odwróconego [32].

4.3. Łysienie androgenowe

AGA jest najczęstszym rodzajem postępującej utraty włosów o znaczącym wpływie psychologicznym i społecznym. Około 73% mężczyzn i 57% kobiet w wieku powyżej 80 lat cierpi na łysienie androgenowe [33]. U mężczyzn AGA zazwyczaj obejmuje obszar skroniowy i wierzchołkowy, oszczędzając obszar potyliczny, z charakterystycznym cofaniem się przedniej linii włosów. U kobiet natomiast obserwuje się rozproszone przerzedzenie włosów, z zachowaniem przedniej linii włosów. Patogeneza AGA jest wieloczynnikowa i obejmuje czynniki hormonalne, genetyczne (dziedziczenie wielogenowe) i środowiskowe. Kluczową rolę o grywają androgeny, w szczególności DHT, który wiąże się z receptorami androgenowymi w mieszczkach włosowych, prowadząc do ich stopniowej miniaturyzacji i inwolucji. Proces ten przekształca włosy terminalne (grube, pigmentowane włosy) we włosy mieszkowe typu vellus (cienkie, krótkie, niepigmentowane włosy) [34].

Obecnie do terapii zatwierdzonych przez FDA w leczeniu AGA zalicza się minoksydyl stosowany miejscowo, finasteryd stosowany doustnie oraz terapię światłem o niskim natężeniu [4, 35]. Ze względu na wciąż niezadowolające efekty leczenia oraz występujące u niektórych pacjentów działania niepożądane, trwają badania nad nowymi metodami leczenia.

W badaniach in-vitro wykazano, że miejscowo stosowany klaskoteron wykazuje podobną siłę działania jak finasteryd [6]. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy 2 (EudraCT2016-003733-23) roztwór klaskoteronu okazał się skuteczny w leczeniu AGA u mężczyzn w wieku 18-55 lat z łagodną do umiarkowanej chorobą w okolicy skroni i wierzchołka. Po 12 miesiącach zaobserwowano istotnie większą poprawę w zakresie liczby główek w obszarze docelowym w przypadku wszystkich dawek klaskoteronu w porównaniu z podłożem pozbawionym substancji aktywnej, przy czym największą poprawę zaobserwowano w przypadku klaskoteronu 7,5% dwa razy dziennie (średnia zmiana w porównaniu z podłożem pozbawionym substancji aktywnej: 14,3; $p < 0,01$). Tym samym klaskoteron może stanowić obiecującą alternatywę dla obecnie stosowanych terapii AGA [36, 37].

5. Dyskusja

Klaskoteron jest nowym, pierwszym w swojej klasie, działającym miejscowo inhibitorem AR. Lek obecnie zarejestrowany jest jedynie w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Australii. Wciąż nie jest dostępny w Polsce - produkt oczekuje na zatwierdzenie po złożeniu wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Europejskiej Agencji Leków (EMA) w październiku 2023 roku [38]. W związku z tym nie znamy jeszcze potencjalnego kosztu preparatu w Polsce - oczekuje się, że ceny klaskoteronu na rynku europejskim będą odzwierciedlać regionalne standardy cen farmaceutycznych.

Skuteczność i bezpieczeństwo klaskoteronu w leczeniu trądziku zostały wykazane w dwóch identycznie zaprojektowanych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wielośrodkowych badaniach 3 fazy. Warto zauważyć, że w porównaniu do dotychczas stosowanych terapii o działaniu antyandrogenowym, takich jak DTA czy spironolakton, klaskoteron charakteryzuje się ograniczonym potencjałem wywoływania ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Ponadto, klaskoteron został umieszczony jako jedna ze skutecznych i bezpiecznych metod leczenia w najnowszych wytycznych leczenia trądziku Amerykańskiej Akademii Dermatologii z 2024 roku. Rekomendacja została opatrzona informacją o wciąż wysokim koszcie, co jednak nie zaprzecza wysokiej jakości dowodom na efektywność i bezpieczeństwo tego leku w terapii trądziku. W Stanach Zjednoczonych (USA) cena 60-gramowej tubki bez ubezpieczenia wynosi średnio od 500 do 800 USD w zależności od apteki. Dla porównania koszt tretynoiny, krem 0,05% to około 34 USD za 45-gramową tubkę (w Polsce dostępne są tylko preparaty łączone: erytromycyna i tretynoina (40 mg+0,25 mg)/g oraz klindamycyna i tretynoina (10 mg+0,25 mg)/g - koszt odpowiednio 44 złotych i 78 złotych), natomiast koszt adapalenu i nadtlenku beznazolu, żel (3 mg+25 mg)/g to

około 66 USD za 45-gramową tubkę (w Polsce 68 złotych) [39]. Jednocześnie trzeba zaznaczyć, że wciąż nie ma wystarczających dowodów dotyczących stosowania klaskoteronu jako elementu terapii łączonej z innymi dopuszczonymi do stosowania oraz zalecanymi lekami przeciwtrądzikowymi, zarówno w formie przeznaczonej do stosowania miejscowego, jak i doustnego.

Poza wykorzystaniem w terapii trądziku, wciąż badane są inne zastosowania klaskoteronu. Duże nadzieje związane są z wykorzystaniem klaskoteronu w terapii trądziku odwróconego oraz łysienia androgenowego. W patogenezie obydwu tych schorzeń istotną rolę odgrywają mechanizmy związane z nadmierną aktywacją receptora androgenowego. Brak jest jeszcze badań potwierdzających skuteczność klaskoteronu w leczeniu trądziku odwróconego, natomiast istnieje zarówno teoretyczny mechanizm działania jak i obecne są doniesienia o skuteczności zastosowania klaskoteronu u pojedynczych pacjentów. Z kolei skuteczność zastosowania roztworu klaskoteronu w leczeniu AGA u mężczyzn została udowodniona w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy 2. Wciąż jednak konieczne jest wykonanie badań na większą skalę, a w szczególności dotyczących długoterminowych efektów stosowania tego leku.

Podsumowując, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania klaskoteronu w leczeniu trądziku zostały udowodnione, co znalazło odzwierciedlenie w najnowszych wytycznych. Niemniej jednak, dane dotyczące długoterminowych efektów, a także możliwości zastosowania w terapii skojarzonej są niewielkie i wymagają dalszych badań. Obiecujące wyniki przyniosły także pierwsze prace dotyczące zastosowania w leczeniu trądziku odwróconego oraz łysienia androgenowego, jednak obecnie dane te są niskiej jakości.

Tabela 1. Skala ogólnej oceny trądziku przez badacza (IGA, Investigator's Global Assessment).

Kategoria	Punktacja	Opis
Skóra czysta	0	Brak zmian lub zmiany ledwo zauważalne.
Skóra prawie czysta	1	Pojedyncze zmiany niezapalne i nie więcej niż jedna mała zmiana zapalna
Łagodny	2	Dotyczy mniej niż połowy dotkniętego obszaru. Wiele zaskórników, grudek i krost.
Umiarkowany	3	Ponad połowa dotkniętego obszaru jest zajęta. Liczne zaskórniki, grudki i krosty.
Ciężki	4	Cały obszar jest zajęty. Skóra pokryta zaskórnikami, licznymi grudkami i krostami oraz kilkoma guzkami i torbielami.
Bardzo ciężki	5	Trądzik o silnym stanie zapalnym obejmujący dotknięty obszar, z obecnymi guzkami i cystami.

Tabela 2. Podsumowanie badań nad zastosowaniem klaskoteronu w różnych jednostkach chorobowych.

Jednostka chorobowa oraz preparat	Dowody kliniczne	Rekomendacje	Źródło
Trądzik pospolity (Krem, 1%)	Randomizowane badania kliniczne 3 fazy	Warunkowa rekomendacja *Wytyczne Amerykańskiej Akademii Dermatologii z 2024 roku - warunkowość rekomendacji wynika z obaw dotyczących wysokich kosztów leczenia klaskoteronem, które mogą wpływać na sprawiedliwy dostęp do leczenia.	[10, 29]
Łysienie androgenowe (Roztwór, 7,5%)	Randomizowane badania 2 fazy	Brak	[36]
Trądzik odwrócony (Krem, 1%)	Pojedyncze doniesienia o skuteczności	Brak	[32]

Wkład autorów: Opracowanie koncepcji, M.S.; źródła, M.S., J.O., M.B., P.A., K.H.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, M.S., J.O.; edycja i recenzja, M.B., P.A., K.H.; Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję artykułu.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Konflikt interesów: brak.

References

1. Chen, W.; Zouboulis, C. C.; et al. Evidence of heterogeneity and quantitative differences of the type 1 5alpha-reductase expression in cultured human skin cells - evidence of its presence in melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* **1998**, *110* (1), 84-89. DOI: 10.1046/j.1523-1747.1998.00080.x
2. Lai, J. J.; Chang, P.; et al. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders. *Arch. Dermatol. Res.* **2012**, *304* (7), 499-510. DOI: 10.1007/s00403-012-1265-x
3. Zouboulis, C. C.; Chen, W. C.; et al. Sexual hormones in human skin. *Horm. Metab. Res.* **2007**, *39* (2), 85-95. DOI: 10.1055/s-2007-961807
4. Nestor, M. S.; Ablon, G.; et al. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *J. Cosmet. Dermatol.* **2021**, *20* (12), 3759-3781. DOI: 10.1111/jocd.14537
5. Kircik, L. H. Androgens and acne: perspectives on clascoterone, the first topical androgen receptor antagonist. *Expert Opin. Pharmacother.* **2021**, *22* (13), 1801-1806. DOI: 10.1080/14656566.2021.1918100
6. Rosette, C.; Rosette, N.; et al. Cortexolone 17alpha-Propionate (Clascoterone) is an Androgen Receptor Antagonist in Dermal Papilla Cells In Vitro. *J. Drugs Dermatol.* **2019**, *18* (2), 197-201.
7. Ferraboschi, P.; Chiara Sala, M.; et al. Full spectroscopic characterization of two crystal pseudopolymorphic forms of the antiandrogen cortexolone 17alpha-propionate for topic application. *Steroids* **2017**, *128*, 95-104. DOI: 10.1016/j.steroids.2017.09.003
8. Mazzetti, A.; Moro, L.; et al. Pharmacokinetic Profile, Safety, and Tolerability of Clascoterone (Cortexolone 17-alpha propionate, CB-03-01) Topical Cream, 1% in Subjects With Acne Vulgaris: An Open-Label Phase 2a Study. *J. Drugs Dermatol.* **2019**, *18* (6), 563-568.
9. Bhatia, N.; Eichenfield, L. F.; et al. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Response in Patients With Acne Vulgaris Treated With Clascoterone. *J. Drugs Dermatol.* **2024**, *23* (6), 433-437. DOI: 10.36849/JDD.7997
10. Hebert, A.; Thiboutot, D.; et al. Efficacy and Safety of Topical Clascoterone Cream, 1%, for Treatment in Patients With Facial Acne: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol.* **2020**, *156* (6), 621-630. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.0465
11. Del Rosso, J.; Stein Gold, L.; et al. Is There a Clinically Relevant Risk of Hyperkalemia with Topical Clascoterone Treatment? *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* **2023**, *16* (6), 20-24.
12. Eichenfield, L. F.; Hebert, A. A.; et al. Long-Term Safety and Efficacy of Twice-Daily Topical Clascoterone Cream 1% in Patients Greater Than or Equal to 12 Years of Age With Acne Vulgaris. *J. Drugs Dermatol.* **2023**, *22* (8), 810-816. DOI: 10.36849/jdd.7592
13. Heng, A. H. S.; Chew, F. T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci. Rep.* **2020**, *10* (1), Art. No: 5754. DOI: 10.1038/s41598-020-62715-3
14. Williams, H. C.; Dellavalle, R. P.; et al. Acne vulgaris. *Lancet* **2012**, *379* (9813), 361-372. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8
15. Zaenglein, A. L.; Pathy, A. L.; et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2016**, *74* (5), 945-973.e33. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
16. Ghosh, S.; Chaudhuri, S.; et al. Profiling and hormonal therapy for acne in women. *Indian J. Dermatol.* **2014**, *59* (2), 107-115. DOI: 10.4103/0019-5154.127667
17. Chalker, D. K.; Leshner, J. L., Jr.; et al. Efficacy of topical isotretinoin 0.05% gel in acne vulgaris: results of a multicenter, double-blind investigation. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1987**, *17* (2 Pt 1), 251-254. DOI: 10.1016/s0190-9622(87)70200-x
18. Thiboutot, D.; Pariser, D. M.; et al. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2006**, *54* (2), 242-250. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.10.879
19. Gollnick, H. P.; Draelos, Z.; et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br. J. Dermatol.* **2009**, *161* (5), 1180-1189. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09209.x
20. Chalker, D. K.; Shalita, A.; et al. A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1983**, *9* (6), 933-936. DOI: 10.1016/s0190-9622(83)70211-2
21. Lookingbill, D. P.; Chalker, D. K.; et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1997**, *37* (4), 590-595. DOI: 10.1016/s0190-9622(97)70177-4
22. Babaeinejad, S.; Khodaeiani, E.; et al. Comparison of therapeutic effects of oral doxycycline and azithromycin in patients with moderate acne vulgaris: What is the role of age? *J. Dermatolog. Treat.* **2011**, *22* (4), 206-210. DOI: 10.3109/09546631003762639
23. Bossuyt, L.; Bosschaert, J.; et al. Lymecycline in the treatment of acne: an efficacious, safe and cost-effective alternative to minocycline. *Eur. J. Dermatol.* **2003**, *13* (2), 130-135.
24. Villani, A.; Nastro, F.; et al. Oral isotretinoin for acne: a complete overview. *Expert Opin. Drug Saf.*

- 2022, 21 (8), 1027-1037. DOI: 10.1080/14740338.2022.2102605
25. Trivedi, M. K.; Shinkai, K.; et al. A Review of hormone-based therapies to treat adult acne vulgaris in women. *Int. J. Womens Dermatol.* **2017**, 3 (1), 44-52. DOI: 10.1016/j.ijwd.2017.02.018
26. Trifu, V.; Tiplica, G. S.; et al. Cortexolone 17alpha-propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream. *Br. J. Dermatol.* **2011**, 165 (1), 177-183. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10332.x
27. Mazzetti, A.; Moro, L.; et al. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind Vehicle Controlled, Dose Escalation Study Evaluating Clascoterone 0.1%, 0.5%, and 1% Topical Cream in Subjects With Facial Acne. *J. Drugs Dermatol.* **2019**, 18 (6), 570-575.
28. Piszczatoski, C. R.; Powell, J. Topical Clascoterone: The First Novel Agent for Acne Vulgaris in 40 Years. *Clin. Ther.* **2021**, 43 (10), 1638-1644. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.08.007
29. Reynolds, R. V.; Yeung, H.; et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2024**, 90 (5), 1006.e1001-1006.e1030. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.12.017
30. Riis, P. T.; Ring, H. C.; et al. The Role of Androgens and Estrogens in Hidradenitis Suppurativa - A Systematic Review. *Acta Dermatovenerol. Croat.* **2016**, 24 (4), 239-249.
31. Der Sarkissian, S. A.; Sun, H. Y.; et al. Cortexolone 17alpha-propionate for hidradenitis suppurativa. *Dermatol. Ther.* **2020**, 33 (6), Art. No: e14142. DOI: 10.1111/dth.14142
32. Cunningham, K. N.; Moody, K.; et al. Use of topical clascoterone for the treatment of hidradenitis suppurativa. *JAAD Case Rep.* **2023**, 36, 38-39. DOI: 10.1016/j.jdc.2023.04.002
33. Adil, A.; Godwin, M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2017**, 77 (1), 136-141.e135. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.02.054
34. Lolli, F.; Pallotti, F.; et al. Androgenetic alopecia: a review. *Endocrine* **2017**, 57 (1), 9-17. DOI: 10.1007/s12020-017-1280-y
35. Kanti, V.; Messenger, A.; et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2018**, 32 (1), 11-22. DOI: 10.1111/jdv.14624
36. Dhillon, S. Clascoterone: First Approval. *Drugs* **2020**, 80 (16), 1745-1750. DOI: 10.1007/s40265-020-01417-6
37. Sun, H. Y.; Sebaratnam, D. F. Clascoterone as a novel treatment for androgenetic alopecia. *Clin. Exp. Dermatol.* **2020**, 45 (7), 913-914. DOI: 10.1111/ced.14292
38. FDA-approved Winlevi® is the first novel topical mechanism for acne in nearly 40 years. . <https://www.cosmopharma.com/products/winlevi> (accessed 10 Dec 2024).
39. How much is Winlevi without insurance? . <https://www.singlecare.com/blog/winlevi-without-insurance/> (accessed 10 Dec2024).