

Farmakoterapia alergicznego wyprysku kontaktowego w czasach hegemonii Charakterystyki Produktu Leczniczego

KATARZYNA KORDUS, DANUTA PLICHTA, RADOSŁAW ŚPIEWAK

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii, kierownik: dr hab. med. R. Śpiewak

Farmakoterapia alergicznego wyprysku kontaktowego w czasach hegemonii Charakterystyki Produktu Leczniczego

Kordus K., Plichta D., Śpiewak R.

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Wydział Farmaceutyczny, Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii

Leczenie alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (ACD) stanowi nie tylko wyzwanie farmakologiczne, lecz także moralne i prawne. Zaledwie połowa leków rekomendowanych przez gremia ekspertów w terapii ACD jest w Polsce oficjalnie zarejestrowana do leczenia tej choroby. Stosowanie leków o skuteczności potwierdzonej badaniami naukowymi, ale poza wskazaniami rejestracyjnymi, może być uznane za „eksperyment leczniczy”, co powoduje wiele konsekwencji dla lekarza.

Celem badania była analiza zgodności aktualnych wytycznych na temat leczenia ACD z zakresem stosowania poszczególnych leków dopuszczonym przez Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL).

Materiał i metody. Analizą objęto najnowsze polskie i międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia ACD. Listę rekomendowanych leków skonfrontowano z obowiązującym na terenie Rzeczypospolitej Polskiej „Urzędowym wykazem produktów leczniczych”. Wyodrębniono leki rekomendowane przez gremia eksperckie, a zarazem dopuszczone do leczenia ACD w świetle ChPL.

Wyniki. Spośród leków rekomendowanych przez ekspertów do leczenia ACD (miejscowe i ogólne glikokortykosteroidy, miejscowe i ogólne immunosupresanty, leki barierowe, psoraleny) tylko niektóre miejscowe i ogólne glikokortykosteroidy oraz miejscowe leki barierowe zostały zarejestrowane w Polsce do leczenia tej choroby. Z drugiej strony ChPL niektórych leków przeciwhistaminowych (cyproheptadyna, hydroksyzyna, klemastyna) zawierają wskazanie do zastosowania w terapii ACD, mimo że leki te nie są rekomendowane przez ekspertów i nie ma naukowych dowodów na ich skuteczność w leczeniu tej choroby.

Wnioski. Istnieją znaczące rozbieżności między opartymi na dowodach naukowych aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia alergicznego wyprysku kontaktowego a zakresem stosowania leków określonym w urzędowych Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Słowa kluczowe: alergiczny wyprysk kontaktowy, farmakoterapia, wskazania lecznicze, wytyczne, Charakterystyka Produktu Leczniczego, ordynacja leków „off-label”

Pol. Merk. Lek., 2013, XXXIV, 199, 18

Pharmacotherapy of allergic contact dermatitis in the time of hegemony of the Summary of Product Characteristics

Kordus K., Plichta D., Śpiewak R.

Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland, Faculty of Pharmacy, Department of Experimental Dermatology and Cosmetology

The treatment of allergic contact dermatitis (ACD) constitutes not only pharmacological, but also a moral and legal challenge. Only a half of the drugs recommended by expert bodies for the therapy of ACD is officially registered in Poland for treating this condition. Using medications whose effectiveness has been proven by scientific studies, yet not licensed for a given indication, can be interpreted by law as a ‘therapeutic experiment’, which leads to a range of consequences for the treating physician.

The aim of the study was to analyze the concordance between up-to-date recommendations for ACD treatment and the scope of licensed use according to the Summary of Product Characteristics (SPC) of the recommended drugs.

Materials and methods. The analysis was based on the recent Polish and international recommendations regarding ACD treatment. A list of recommended drugs was compiled and confronted with the Official List of Medicinal Products that is in force in Poland. Medicinal products both recommended by expert bodies and allowed for ACD treatment in terms of SPC were indentified.

Results. Among drugs recommended by experts for ACD treatment (topical and systemic glucocorticosteroids, topical and systemic immunosuppressants, barrier drugs and psoralens), only some topical and systemic glucocorticosteroids, as well as topical barrier drugs were registered for the treatment of this condition in Poland. On the other hand, SPC of some old antihistamines (cyproheptadine, hydroxyzine, clemastine) contained the indication for ACD treatment, despite that they are not recommended by experts and no scientific evidence supports their efficiency in this disease.

Conclusion. There are considerable discrepancies between current expert recommendations for the treatment of allergic contact dermatitis and the acceptable use of medicines as determined by official product characteristics.

Key words: allergic contact dermatitis, pharmacotherapy, therapeutic recommendations, expert guidelines, Summary of Product Characteristics, off-label use

Pol. Merk. Lek., 2013, XXXIV, 199, 18

Motto: Lekarz ma tylko jedno zadanie – wyleczyć chorego. Jaką drogą tego dopnie, jest rzeczą obojętną

(Hipokrates, 460–377 p.n.e.)

Alergiczny wyprysk kontaktowy (alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, ang. *allergic contact dermatitis* – ACD) to choroba zapalna, u której podłoża leży indywidualna, swoista nadwrażliwość immunologiczna na związki drobnocząsteczkowe (hapteny) [14]. W dzisiejszych czasach terapia ACD to

nie tylko wyzwanie medyczne i farmakologiczne, lecz także problem administracyjno-prawny. „Kodeks etyki lekarskiej” stanowi wprowadzenie, że lekarz ma swobodę wyboru w zakresie metod postępowania, które uzna za najskuteczniejsze [7], jednak obecne ramy pracy lekarza wydają się znacząco ograniczać tę swobodę. W myśl ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentyisty (UoZLiLD): lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki

zawodowej oraz z należytą starannością [15]. Jednocześnie ta sama ustawa nakłada jednak na lekarza obowiązek ordynowania leków dopuszczonych do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. O dopuszczeniu decyduje Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych na podstawie dostarczonej przez producenta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). Według prawa farmaceutycznego (PF) charakterystyka taka musi zawierać m.in. nazwę produktu, skład, postać, a także wskazania do stosowania i dawkowanie [16]. Jednak ChPL odzwierciedla wiedzę medyczną obowiązującą w momencie jej tworzenia. Ponieważ charakterystyki te nie podlegają aktualizacji, nie uwzględniają zatem postępu wiedzy i nierzadko pozostają w sprzeczności z aktualnymi zaleceniami ekspertów.

Nowa ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną – UR) uzależnia refundację leków od stosowania ich zgodnie ze wskazaniami zawartymi w ChPL, co dodatkowo ogranicza swobodę wyboru metody leczenia przez lekarza. Ustawa dopuszcza możliwość refundacji leku stosowanego poza wskazaniami określonymi w ChPL jedynie w przypadku, gdy jest to niezbędne dla ratowania życia lub gdy niedostępne są inne procedury medyczne. W każdej takiej sytuacji decyzję administracyjną o objęciu leku refundacją wydaje minister zdrowia [17]. Zaordynowanie leku zalecanego przez gremia ekspertów, lecz wybiegającego poza wskazania zawarte w ChPL, nie mieści się w ramach dopuszczalnego wyjątku od tej reguły. Lekarz przepisując pacjentowi lek poza wskazaniem ujętym w ChPL („off-label”) w świetle PF i UoZLiLD, podejmuje zatem „eksperyment leczniczy”, definiowany jako „wprowadzenie przez lekarza nowych lub tylko częściowo wypróbowanych metod diagnostycznych, leczniczych lub profilaktycznych w celu osiągnięcia bezpośredniej korzyści dla zdrowia osoby leczonej” [15]. W myśl ustawy taki „eksperyment” może być przeprowadzony tylko wówczas, gdy dotychczas stosowane metody medyczne nie są skuteczne lub jeżeli ich skuteczność nie jest wystarczająca. Osoba, której lekarz przepisał lek „off-label”, musi być poinformowana, że podanie leku ma charakter eksperymentalny, znać cel, sposób i warunki przeprowadzenia eksperymentu, a także spodziewane korzyści lecznicze i poznawcze oraz ewentualne ryzyko. Wymagana jest ponadto pisemna (w szczególnych przypadkach ustna) zgoda uczestnika eksperymentu. Jak z tego wynika, decyzje terapeutyczne lekarza mają nie tylko skutki czysto medyczne, lecz mogą mieć także konsekwencje prawne, administracyjne i finansowe. Dlatego lekarz powinien zawsze być świadom określonego przez ChPL zakresu stosowania ordynowanego leku.

Celem pracy była konfrontacja aktualnych wytycznych ekspertów na temat leczenia alergicznego wyprysku kontaktowego (ACD) z dopuszczalnym zakresem zastosowania rekomendowanych leków określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

MATERIAŁ I METODY

Analizą objęto najnowsze polskie i międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia ACD [3, 4, 5, 13]. Na ich podstawie wyodrębniono rekomendowane leki, a następnie na podstawie „Urzędowego wykazu produktów leczniczych” zidentyfikowano preparaty zarejestrowane w Polsce. Sprawdzone wskazania do stosowania poszczególnych preparatów określone w Charakterystykach Produktów Leczniczych dostępnych na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [6]. Leki rekomendowane przez ekspertów do leczenia ACD i dopuszczone do leczenia tej choroby w Polsce zestawiono w tabeli 1.

WYNIKI

Spośród preparatów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce 92 zawierało w ChPL wskazanie do leczenia ACD (tab. 1). Z tej liczby 84 preparaty pozostawały w zgodzie z aktualnymi zaleceniami ekspertów (tab. 2). Spośród zalecanych w międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia ACD immunosupresantów miejscowych i ogólnych, psoralenów i preparatów dziegciowych żaden nie był zarejestrowany w Polsce do leczenia ACD. Z drugiej strony, osiem leków przeciwhistaminowych, które nie są rekomendowane w świetle współczesnej wiedzy do leczenia ACD, zawierało tę chorobę wśród wskazań określonych w ChPL.

Tabela 1. Leki zarejestrowane w Polsce ze wskazaniem do leczenia ACD
Table 1. Medicinal products licensed in Poland for ACD treatment

Grupy leków zarejestrowanych na terenie Rzeczypospolitej Polskiej	Postać	Liczba leków zarejestrowanych ogółem	Liczba leków zarejestrowanych do leczenia ACD
GKS miejscowe	maść	35	18 (51%)
	krem	33	20 (60%)
	płyn, aerozol	17	6 (35%)
	emulsja	2	1 (50%)
	żel	2	1 (50%)
	szampon	1	0
	razem		90
GKS ogólne	tabletki	21	11 (52%)
	płyny do iniekcji	13	8 (61%)
	razem	34	19 (55%)
Antyhistaminiki	tabletki	83	3 (4%)
	syrop	27	5 (18%)
	krople/roztwory doustne	14	0
	roztwory do iniekcji	4	0
	aerozol/żel/emulsja (miejscowe)	3	0
	razem	131	8 (6%)
	Leki barierowe	maść	9
płyn na skórę		6	0
krem		4	4 (100%)
emulsja		3	0
żel		1	1 (100%)
razem	19	14 (74%)	
Ichtiol (środek redukujący)	maść	5	5 (100%)
Łącznie		279	92 (33%)

OMÓWIENIE

Zgodnie z opartymi na dowodach naukowych zaleceniami ekspertów lekami pierwszego rzutu w farmakoterapii ACD są miejscowe glikokortykosteroidy (GKS), a w przypadku braku poprawy zaleca się wprowadzenie ogólnych GKS [3, 4, 5, 13]. Spośród wskazywanych przez międzynarodowych ekspertów pozostałych opcji terapeutycznych żadna oprócz ichtioli nie jest zarejestrowana w Polsce do leczenia ACD. Sytuacja jest szczególnie trudna w przypadku dzieci poniżej pierwszego roku życia – w leczeniu ACD w tej grupie wiekowej ChPL dopuszczają zastosowanie zaledwie trzech dostępnych

Tabela 2. Zgodne z aktualnymi wytycznymi [3, 4, 5, 13] leki zarejestrowane w Polsce do leczenia alergicznego wyprysku kontaktowego
Table 2. Medicinal products both licensed in Poland for the treatment of allergic contact dermatitis and in agreement with current recommendations [3, 4, 5, 13]

Grupy leków rekomendowanych przez ekspertów	Substancja czynna, nazwa i postać leku		Wskazanie w ChPL	Ograniczenia wiekowe w ChPL
GKS miejscowe o słabej sile działania	Hydrokortyzon (<i>Hydrocortisonum</i>)	Hydrocortisonum® (krem)	„wyprysk kontaktowy alergiczny”	powyżej 2. r.ż.
	Piwalan prednizolonu (<i>Prednisoloni pivalas</i>)	Mecortolon® (krem)	„kontaktowe zapalenie skóry”	powyżej 2. r.ż.
		Mecortolon N® (krem) (Prednisoloni pivalas + 5 mg Neomycini sulfas/g)	„wyprysk kontaktowy alergiczny”	powyżej 2. r.ż.
	Octan hydrokortyzonu (<i>Hydrocortisoni acetat/aceticum</i>)	Oxycort® (aerozol, maść) (5 mg + 1,67 mg/ml – UWPL, (chlorowodorek oksytetracykliny 9,3 mg + hydrokortyzon 3,1 mg – wg producenta)	„choroby alergiczne – wyprysk”	„nie stosować u dzieci”
GKS miejscowe o średniej sile działania	Flumetazon (<i>Flumetasonum</i>)	Lorinden A® (maść) (0,2 mg flumetasoni pivalas + 30 mg acidum salicylicum/g)	„wyprysk kontaktowy alergiczny”	powyżej 2. r.ż.
		Lorinden N® (maść) (0,2 mg flumetasoni pivalas + 5 mg neomycini sulfas/g)	„wyprysk kontaktowy alergiczny”	powyżej 2. r.ż.
	21-piwalan flumetazonu 0,02% (<i>Flumetasoni pivalas</i>)	Lorinden C® (maść) (0,2 mg + 30 mg/g)	„wyprysk kontaktowy alergiczny”	powyżej 2. r.ż. „bardzo ostrożnie”
	17-maślan hydrokortyzony (<i>Hydrocortisoni buriatas</i>)	Laticort® (krem, maść, płyn na skórę)	„wyprysk kontaktowy alergiczny”	powyżej 2. r.ż.
GKS miejscowe o dużej sile działania	Aceponat metyloprednizolonu (<i>Methylprednisoloni aceponas</i>)	Advantan® (krem, maść, emulsja na skórę)	„kontaktowe zapalenie skóry”	nie podano
	Acetonid fluocynolonu (<i>Fluocinoloni acetamidum</i>)	Flucinar® (żel, maść)	„wyprysk kontaktowy alergiczny”	powyżej 2. r.ż.
		Flucinar N® (krem, maść) (0,25 mg fluocinoloni acetamidum+ 5 mg nomycini sulfas/g)	„wyprysk kontaktowy alergiczny”	powyżej 2. r.ż.
	Betametazon (<i>Betamethasonum</i>)	Bedicort G® (krem, maść) (0,5 mg betamethasonum + 1 mg gentamicinum/g) (wg producenta zawiera dipropionian betametazonu)	„alergiczne kontaktowe zapalenie skóry”	powyżej 12. r.ż.
		Diprogenta® (maść) (0,5 mg betamethasonum + 1 mg gentamicinum/g) (wg producenta zawiera dipropionian betametazonu)	„kontaktowe zapalenie skóry (toksyczne zapalenie skóry), wyprysk (w tym pniężkowaty, wyprysk skóry rąk, wypryskowe zapalenie skóry)”	powyżej 2. r.ż.
		Diprosalic® (płyn na skórę, maść) (0,5 mg betamethasonum + 30 mg acidum salicylicum/g) (wg producenta zawiera dipropionian betametazonu)	„ciężkie postacie wyprysku (w tym wyprysk pniężkowaty, wyprysk kontaktowy)”	powyżej 12. r.ż.
		Diprosone® (krem, maść)	„ciężkie postacie kontaktowego zapalenia skóry, wyprysk alergiczny (wyprysk rąk, wyprysk pniężkowaty)”	powyżej 12. r.ż.
	Deksametazon (<i>Dexamethasonum</i>)	Dexapolcort® (aerozol)	„ostry wyprysk kontaktowy”	nie podano
	17,21-dipropionian betametazonu 0,05% (<i>Betamethasoni dipropionas 0,05%</i>)	Kuterid® (maść)	„ostry i przewlekły wyprysk kontaktowy”	powyżej 1. r.ż.
	17-propionian flutikazonu 0,005–0,05% (<i>Fluticasoni propionas</i>)	Cutivate® (krem, maść)	„wyprysk, w tym atopowy, dziecięcy, pniężkowaty, wyprysk kontaktowy”	powyżej 1. r.ż.
17-walerianian betametazonu 0,122% (<i>Betamethasoni valeras</i>)	Betnovate® (krem, maść)	„wyprysk, w tym atopowy, dziecięcy, pniężkowaty, alergię typu kontaktowego”	powyżej 1. r.ż.	

Grupy leków rekomendowanych przez ekspertów	Substancja czynna, nazwa i postać leku		Wskazanie w ChPL	Ograniczenia wiekowe w ChPL
GKS miejscowe o dużej sile działania (cd.)	17-walerianian betametazonu 0,122% (<i>Betamethasoni valeras</i>)	Betnovate C® (krem, maść) (1,22 mg betamethasoni valeras+30 mg clioquinolum/g)	„wyprysk, w tym atopowy, dziecięcy, pieniażkowały, alergię typu kontaktowego”	powyżej 1. r.ż.
		Betnovate N® (krem, maść) (1,22 mg betamethasoni valeras + 5 mg neomycyn sulfas/g)	„wyprysk, w tym atopowy, dziecięcy, pieniażkowały, alergię typu kontaktowego”	powyżej 2. r.ż.
	21-walerianian diflukortolonu 0,1% (<i>Diflucortoloni valeras</i>)	Travocort® (krem) (10 mg isoconazoli nitras + 1 mg diflucortoloni valeras/g)	„wypryskowe zmiany skórne (rąk, przestrzeni międzypalcowych, stóp, okolic pachwinowych, narządów płciowych)”	nie podano
GKS miejscowe o bardzo dużej sile działania	17-propionian klobetazolu 0,05% (<i>Clobetasoli propionas 0,05%</i>)	Clobederm® (krem, maść)	„wyprysk kontaktowy”	powyżej 12. r.ż.
		Dermklobal® (roztwór na skórę)	„trudne do leczenia postaci wypryskowego zapalenia skóry”	„nie stosować u dzieci”
		Dermovate® (krem, maść, roztwór na skórę)	„nawracający wyprysk”	powyżej 12. r.ż.
Leki zewnętrzne barierowe (maści)	Alantoina (<i>Allantoinum</i>)	Alantan®	„atopowe zapalenie skóry, wyprysk, łuszczyca i inne choroby skóry”	nie podano
	Alantoina (<i>Allantoinum</i>)	Alantan Plus® (<i>Allantoinum + Dexpanthenolum</i>)	„wspomagająco w atopowym zapaleniu skóry, wyprysku alergicznym”	nie podano
	Alantoina (<i>Allantoinum</i>)	Alantavit® (<i>Allantoinum + Colecalciferolum + Retinolum</i>)	„leczenie wspomagające łuszczycy, przewlekłego wyprysku i owrzodzeń”	nie podano
	Witamina F (<i>Vitaminum F</i>)	Dermovit F®	„w wypryskowym zapaleniu skóry”	nie podano
	Wazelina biała + Parafina ciekła	Diprobace® (maść) (<i>Vaselinum album + Paraffinum liquidum</i>)	„w ostrych stanach zapalnych lub alergicznych skóry”	nie podano
	Mocznik + kwas salicylowy	Hasceral® (<i>Urea + Acidum salicylicum</i>)	„alergiczny i niealergiczny wyprysk dłoni”	nie podano
	Niezbędne nienasycone (<i>Fatty acids, unsaturated</i>)	Linola®	„pomocniczo w następujących schorzeniach: przewlekły wyprysk kontaktowy”	nie podano
	Olej lniany (<i>Lini oleum virginalle</i>)	Linomag®	„wspomagająco w chorobach skóry takich jak wyprysk”	nie podano
	Retynoli palmitynian (<i>Retinoli palmitas</i>)	Maść ochronna z witaminą A	„wypryski”	nie podano
Leki zewnętrzne barierowe (kremy, żele)	Alantoina (<i>Allantoinum</i>)	Alantan Plus® (<i>Allantoinum + Dexpanthenolum</i>)	„wspomagająco w atopowym zapaleniu skóry, wyprysku alergicznym”	nie podano
	Chlorokrezol (<i>Chlorocresolum</i>)	Diprobace® (krem)	„wspomagająco w leczeniu kortykosteroidami alergicznych i zapalnych chorób skóry (...) – w ostrych stanach zapalnych lub alergicznych skóry”	nie podano
	Niezbędne nienasycone (<i>Fatty acids, unsaturated</i>)	Linola®	„leczenie objawowe łagodnych postaci ostrego wyprysku kontaktowego”	nie podano
	Olej lniany (<i>Lini oleum virginalle</i>)	Linomag®	„wspomagająco w chorobach skóry takich jak wyprysk”	„powyżej 11. r.ż. ze względu na zawartość kwasu bornego”
	Parafina ciekła lekka (<i>Paraffinum liquidum</i>)	Oilatum® (żel)	„miejscowe leczenie wspomagające podrażnionej, swędzącej i suchej skóry, łącznie ze zmianami w przebiegu wyprysku i stanów zapalnych”	nie podano
Immunosupresanty miejscowe	brak leków zarejestrowanych do leczenia ACD w Polsce			
PUVA – fototerapia UVA z wykorzystaniem psoralenów	brak leków zarejestrowanych do leczenia ACD w Polsce			

Grupy leków rekomendowanych przez ekspertów	Substancja czynna, nazwa i postać leku		Wskazanie w ChPL	Ograniczenia wiekowe w ChPL
Preparaty redukujące stan zapalny	Ichtiol (<i>Ammonii bituminosulfonatis unguentum</i>)	Maść ichtiolowa	„w wyprysku”	„nie stosować u dzieci poniżej 12. r.ż. bez konsultacji z lekarzem”
	Preparaty dziegiowe – brak leków zarejestrowanych do leczenia ACD w Polsce			
GKS ogólne o słabej sile działania	Metylprednizolon (<i>Methylprednisolonum</i>)	Depo-Medrol® (roztwór do iniekcji)	„wyprysk kontaktowy”	nie podano
	Metylprednizolon (<i>Methylprednisolonum</i>)	Medrol® (tabletki)	„wyprysk kontaktowy (kontaktowe zapalenie skóry)”	nie podano
	Metylprednizolon (<i>Methylprednisolonum</i>)	Meprelon® (tabletki)	„alergiczny wyprysk kontaktowy”	nie podano
	Metylprednizolon (<i>Methylprednisolonum</i>)	Solu-Medrol® (roztwór do iniekcji)	„wyprysk kontaktowy”	„u dzieci lek można stosować jedynie w razie bezwzględnych wskazań”
GKS ogólne o dużej sile działania	Betametazon (<i>Betamethasonum</i>)	Celestone® (roztwór do iniekcji)	„wyprysk alergiczny”	nie podano
	17,21-dipropionian betametazonu 0,05% (<i>Betamethasoni dipropionas 0,05%</i>)	Diprophos® (roztwór do iniekcji)	„kontaktowe zapalenie skóry”	nie podano
	Prednizon (<i>Prednisonum</i>)	Encorton® (tabletki)	„kontaktowe zapalenie skóry”	nie podano
	Triamcynolon (<i>Triamcinolone</i>)	Polcortolon® (tabletki)	„kontaktowe zapalenie skóry”	nie podano
Immunosupresanty ogólne	brak leków zarejestrowanych do leczenia ACD w Polsce			

w Polsce miejscowych GKS, czterech GKS w postaci tabletkowej oraz czterech preparatów GKS o przedłużonym działaniu do wstrzyknięć. Stosowanie tych ostatnich u małych dzieci w sytuacji, gdy nie ma bezpośredniego zagrożenia życia, budzi spore wątpliwości natury etycznej, a jednak pozostaje w zgodzie z obowiązującymi regulacjami prawnymi. Ten także ograniczony wybór leków w leczeniu ACD u dzieci poniżej 1. r.ż. dopełnia jeden lek przeciwhistaminowy starej generacji (hydroksyzyna), który wydaje się wprawdzie bezpieczniejszy od GKS o przedłużonym działaniu, jednak w świetle współczesnej wiedzy jest również całkowicie nieskuteczny w tym wskazaniu.

Jak widać nie należy do rzadkości sytuacja, że obowiązujące regulacje prawne rozmiągają się z aktualnym stanem wiedzy, a ordynowanie według najnowszej wiedzy medycznej może powodować przykre konsekwencje dla lekarza. Na przykład ChPL miejscowych inhibitorów kalcyneuryny nie uwzględniają leczenia ACD, mimo że są rekomendowane przez gremia ekspertów. Skuteczność takrolimusu jest porównywalna ze sterydami średniej mocy [1], co może dawać nadzieję na wyleczenie w przypadku ACD opornego na leczenie sterydami [10]. Lek ten cechuje się zarazem mniejszym ryzykiem działań niepożądanych w porównaniu z GKS [2], co jest ważne w leczeniu ACD zlokalizowanego w miejscach wrażliwych (np. twarz, okolice intymne). Wytuczne eksperci wśród metod skutecznego leczenia ACD wymieniają ponadto metodę PUVA (fototerapia UVA z zastosowaniem psoralenów), jednak żaden psoralen nie jest zarejestrowany w Polsce do leczenia ACD. Immunomodulujące działanie PUVA mogłoby być szczególnie przydatne u pacjentów z przewlekłym kontaktowym wypryskiem rąk [11]. Z drugiej strony, ChPL niektórych antyhistaminików starego typu (cyproheptadyna, hydroksyzyna, klemastyna) zawierają ACD wśród wskazań, choć nie ma żadnych wiarygodnych danych naukowych potwierdzających zasadność ich stosowania w alergicznym wyprysku kontaktowym.

Ustawa refundacyjna z 12 maja 2011 roku (art. 48 ust. 8) przewidywała kary finansowe dla lekarzy ordynujących leki poza wskazaniami rejestracyjnymi [17]. Po protestach

środowiska lekarskiego 13 stycznia 2012 roku uchylono ten zapis. Jednak narzucona przez NFZ treść umowy upoważniającej do wystawiania recept refundowanych nadal przewiduje kary finansowe za wypisanie refundowanych leków poza wskazaniami. W umowie obowiązkowego ubezpieczenia lekarza od odpowiedzialności cywilnej firmy ubezpieczeniowej wyłącza swoją odpowiedzialność za następstwa stosowania przez lekarza produktu leczniczego nieposiadającego dopuszczenia do obrotu oraz w sytuacji powstania szkód w związku z wykonywaniem „eksperymentów badawczych” [9, 12]. Zatem wypisanie leku „off-label” nie jest objęte ubezpieczeniem. Za „eksperyment leczniczy” może zostać uznane każde odstępstwo od ChPL, na przykład zwiększenie dawki leku oraz inne sytuacje wymienione w tabeli 3. Odpowiedzialności za działanie niepożądane leku w przypadku jego użycia poza wskazaniami nie bierze także wytwórca ani podmiot wprowadzający produkt na rynek. W obecnym reżimie prawno-administracyjnym doszło do paradoksu, w którym lekarz, ordynując lek w danej chorobie najskuteczniejszy w świetle aktualnej wiedzy medycznej, ale niezarejestrowany do leczenia tej choroby, działa w zgodzie z powołaniem, sumieniem i etyką lekarską oraz duchem ustawy o zawodzie lekarza, a jednocześnie w świetle prawa wykonuje „eksperyment leczniczy”, ponosząc z tego tytułu pełne ryzyko konsekwencji prawnych i finansowych.

Tabela 3. Przykłady zastosowań leku poza wskazaniami [8, 18]
Table 3. Examples of the „off-label” prescription [8, 18]

1. Stosowanie leku w inny sposób lub z użyciem innej drogi podania niż określona w ChPL
2. Stosowanie leku zgodnie ze wskazaniami, ale u pacjentów, dla których nie zostało podane dawkowanie
3. Stosowanie leku we wskazaniu, które nie zostało ujęte w ChPL, ale istnieją dowody na jego skuteczność i bezpieczeństwo
4. Stosowanie leku w nowym, nie do końca potwierdzonym wskazaniu, co do którego istnieje przewidywanie skuteczności

WNIOSKI

1. Nie wszystkie rekomendowane przez międzynarodowych ekspertów leki do leczenia alergicznego wyprysku kontaktowego są zarejestrowane dla tego wskazania w Charakterystykach Produktów Leczniczych obowiązujących w Polsce.
2. Żaden z dostępnych w Polsce immunosupresantów, dziegci, psoralenów i inhibitorów kalcyneuryny nie jest zarejestrowany do leczenia alergicznego wyprysku kontaktowego.
3. Niektóre z leków zarejestrowanych w Polsce do leczenia alergicznego wyprysku kontaktowego (antyhistaminiki starej generacji) nie są zalecane przez ekspertów do leczenia tej choroby w związku z brakiem dowodów ich skuteczności.
4. Ordynacja leku zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, lecz poza zakresem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, traktowana jest jako „eksperyment leczniczy”, co pociąga za sobą potencjalne ryzyko konsekwencji prawno-administracyjnych i finansowych dla lekarza.
5. W obecnej sytuacji prawnej w Polsce lekarz, działając dla dobra pacjenta, może zarazem działać na niekorzyść własną.

PIŚMIENNICTWO

1. Alomar A., Puig L., Gallardo C.M. et al.: *Topical tacrolimus 0.1% ointment (protopic) reverses nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge to a similar degree to mometasone furoate 0.1% with greater suppression of late erythema*. Contact Dermatitis. 2003; 49(4); 185-188.
2. Belsito D., Wilson D.C., Warshaw E. et al.: *A prospective randomized clinical trial of 0.1% tacrolimus ointment in a model of chronic allergic contact dermatitis*. J. Am. Acad. Dermatol., 2006; 55(1); 40-46.
3. Beltrani V., Bernstein L., Cohen D.E. et al.: *Contact dermatitis: a practice parameter*. Ann. Allergy Asthma Immunol., 2006; 97(3); 1-38.
4. Bourke J., Coulson I., English J.: *Guidelines for the management of contact dermatitis: an update*. Br. J. Dermatol., 2009; 160(5); 946-954.
5. Brasch J., Becker D., Aberer W. et al.: *Contact Dermatitis*. J. Dtsch. Dermatol. Ges., 2007; 5(10); 943-951.
6. Charakterystyki Produktów Leczniczych <http://www.urpl.gov.pl/drugs> (dokument elektroniczny, stan z 5.09.2012).
7. *Kodeks etyki lekarskiej* http://www.nil.org.pl/data/assets/pdf_file/0003/4764/Kodeks-Etyki-Lekarskiej.pdf (dokument elektroniczny, stan z 5.09.2012).
8. Masebas W., Członkowski A.: *Stosowanie produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi*. Przewodnik Lekarza, 2008; 3; 81-87.
9. Ogólne warunki ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotów leczniczych http://www.pzu.pl/c/document_library/get_file?uuid=829e9ed3-96d9-4e58-af37-23aa97ffbd7a&groupId=10172 (dokument elektroniczny, stan 5.09.2012).
10. Pacor M.L., Di Lorenzo G., Martinelli N. et al.: *Tacrolimus ointment in nickel sulphate-induced steroid-resistant allergic contact dermatitis*. Allergy Asthma Proc., 2006; 27(6); 527-531.
11. Rosén K., Mobacken H., Swanbeck G.: *Chronic eczematous dermatitis of the hands: a comparison of PUVA and UVB treatment*. Acta Derm. Venereol., 1987; 67(1); 48-54.
12. Rozporządzenie Ministra Finansów w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej podmiotu wykonującego działalność leczniczą z dnia 22 grudnia 2011 r. Dz.U. 2011 nr 293, poz. 1729.
13. Śpiewak R.: *Alergia kontaktowa – diagnostyka i postępowanie*. Alergia Astma Immunol., 2007; 12(3); 109-127.
14. Śpiewak R.: *Wyprysk kontaktowy*. Post. Dermatol. Alergol., 2009; 26 (5); 375-377.
15. *Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry z dnia 5 grudnia 1996 r.* Dz.U. 1997 nr 28, poz. 152.
16. *Ustawa – Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r.* Dz.U. 2001 nr 126, poz. 1381.
17. *Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r.* Dz.U. 2011 nr 122, poz. 696.
18. Zajdel J.: *Stosowanie produktów leczniczych „off label use” w populacji pediatrycznej – działanie na granicy ryzyka, czy dołożenie należytej staranności?* Przegl. Lek., 2011; 68(1); 33-39.

Adres: dr hab. med. Radosław Śpiewak, Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii UJ CM, 30-688 Kraków, ul. Medyczna 9, tel. 12 620 58 30, faks 12 620 56 45, e-mail: spiewak.eu@gmail.com