

Katarzyna KORDUS
Radosław ŚPIEWAK

Farmakoterapia wyprysku atopowego - analiza rozbieżności między wytycznymi ekspertów, dokumentami rejestracyjnymi i dowodami skuteczności rekomendowanych leków

Pharmacotherapy of atopic eczema - an analysis of the discrepancies between recent expert guidelines, official drug licenses, and evidence for efficacy of recommended drugs

Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik:
Dr hab. n. med. Radosław Śpiewak, prof. UJ

Dodatkowe słowa kluczowe:

wyprysk atopowy
atopowe zapalenie skóry
wytyczne leczenia
Charakterystyka Produktu Leczniczego
farmakoterapia
eksperyment medyczny

Additional key words:

atopic eczema
atopic dermatitis
pharmacotherapy
guidelines
Summary of Product Characteristics
medical experiment

Ustawa o Zawodach Lekarza i Lekarza Dentysty (UoZLiLD) nakłada na lekarza obowiązek ordynowania leków dopuszczonych do obrotu na terenie Polski zgodnie ze wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). Ordynacja „off-label” w świetle Ustawy-Prawo Farmaceutyczne i UoZLiLD to „eksperyment medyczny”, co rodzi ryzyko konsekwencji prawnych i finansowych dla lekarza oraz braku refundacji. Celem niniejszej pracy była inwentaryzacja rozbieżności między aktualnymi wytycznymi ekspertów dotyczącymi leczenia wyprysku atopowego, wskazaniami zawartymi w ChPL i zasadami refundacji a dowodami skuteczności terapeutycznej rekomendowanych leków. Analizą objęto wytyczne ekspertów dotyczące leczenia AE, które skonfrontowano z ChPL rekomendowanych leków. Następnie wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych skuteczności leków i ocenę jakości badań z użyciem systemu GRADE. Przeanalizowano ponadto zasady refundacji leków do leczenia AE. Spośród leków rekomendowanych przez ekspertów do leczenia AE, w Polsce dopuszczone do obrotu były 484 produkty lecznicze, w tym 89 produktów miało wskazanie rejestracyjne „wyprysk atopowy” lub „atopowe zapalenie skóry”. Spośród produktów leczniczych rekomendowanych i zarejestrowanych w tym wskazaniu, w badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność składników aktywnych 36 preparatów miejscowych i doustnych inhibitorów kalcyneuryny oraz 19 miejscowych glikokortykosteroidów. Refundacją objęto 30 produktów leczniczych zarejestrowanych do leczenia AE, w tym 19 takich, które jednocześnie były rekomendowane, miały potwierdzoną skuteczność i były refundowane. Natomiast 75 produktów leczniczych zawierających rekomendowane przez ekspertów substancje czynne o potwierdzonej

The Polish Physician's and Dentist's Profession Act and Polish Pharmaceutical Law oblige physicians to prescribing drugs strictly in line with the official indications listed in the Summaries of Product Characteristic (SPC). Prescriptions beyond SPC ('off-label') may be interpreted as 'medical experiments' with legal and financial liability resting solely with the doctor, the reimbursement is also denied. The aim of the study was to analyze discrepancies between up-to-date expert guidelines for treating atopic eczema (AE), indications listed in SPC, reimbursement policy, and scientific evidence for the efficacy of recommended drugs. Expert recommendations for the treatment of AE were confronted with SPC of recommended drugs and their reimbursement scheme. A systematic review of clinical trials was carried out, with their quality assessed using the GRADE tool. Among drugs recommended by experts for the treatment of AE, 484 medicinal products were licensed for use in Poland, including 89 with official indication for AE. Of these, clinical trials confirmed efficacy of active components of 36 topical or systemic calcineurin inhibitors and 19 topical glucocorticoid preparations. Thirty preparations for AE were reimbursed, including 19 recommended by experts and confirmed as effective. Further 75 products with active substances both recommended and effective were licensed for use in Poland, but not for AE. We conclude that regarding pharmacotherapy of atopic eczema, there are considerable discrepancies between expert recommendations, scientific evidence for the effectiveness of recommended drugs, and the acceptable uses of the drugs as determined by the Summaries of Product Characteristics (SPC) that are in force in Poland.

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Radosław Śpiewak, prof. UJ
Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii UJ CM
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków
e-mail: spiewak.eu@gmail.com

skuteczności było dopuszczonych do obrotu w Polsce, ale nie zarejestrowanych do leczenia wyprysku atopowego. Z przeprowadzonej analizy wypływa wniosek, że występują znaczne rozbieżności między rekomendacjami ekspertów dotyczącymi farmakoterapii wyprysku atopowego i dowodami skuteczności rekomendowanych leków a obowiązującymi w Polsce dokumentami rejestracyjnymi.

Wyprysk atopowy (ang. *atopic eczema*, AE, synonim: atopowe zapalenie skóry) jest przewlekłą niezakaźną chorobą zapalną skóry przebiegającą z okresami zaostrzeń i remisji. Choroba ta zwykle rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie. Cechuje się „typowym rozmieszczeniem i charakterystyczną morfologią zmian”, które zostały podsumowane w kryteriach diagnostycznych Hanifina i Rajki [24] (tabela I). Wypryskowi atopowemu z reguły towarzyszy nasilony świąd, który może być przyczyną bezsenności [1,23,30]. W świetle współczesnej wiedzy, pod pojęciem „wyprysk atopowy” kryje się nie pojedyncza choroba, a heterogenna grupa jednostek o podobnym obrazie klinicznym, u których podłoża mogą leżeć reakcje alergiczne typu I i IV (być może także typu II lub III), dysfunkcja bariery naskórkowej (defekt genetyczny), zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej oraz autoimmunizacja [9].

Liczne badania wskazują, że u chorych na wyprysk atopowy (AE) występuje zwiększone ryzyko rozwoju alergii kontaktowej [5,7,25,27]. Biorąc pod uwagę fakt, iż częstość współwystępowania AE i alergicznej wyprysku kontaktowego (ACD) wzrasta z wiekiem [5] oraz to, że wyprysk atopowy wykazuje tendencję do samoistnego wygasania, można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że znacząca część pacjentów choruje w istocie na wtórne ACD na tle alergii na składniki leków zewnętrznych i emolientów, a nie na „przetrwwały wyprysk atopowy” [25]. Osobom chorującym na wyprysk atopowy zaleca się stosowanie emolientów w celu wspomagania farmakoterapii [1,3,8,10,11,13,18,19,20,21,22,23]. Nie można jednak zapominać, że emolienty to kosmetyki, a składniki kosmetyków należą do najczęstszych przyczyn alergii kontaktowej [4,6]. W niedawnych polskich badaniach zdecydowana większość (prawie 80%) emolientów dostępnych w aptekach zawierała składniki o znanym potencjale uczulającym lub drażniącym [14].

Ustawa o Zawodzie Lekarza i Lekarza Dentysty (UoZLiLD) nakłada na lekarza obowiązek ordynowania leków dopuszczonych do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. O dopuszczeniu do obrotu decyduje Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych na podstawie składanych przez producenta dokumentów, w tym Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), która zawiera m. in. informację o wskazaniach do leczenia. Dopuszczenie leku do obrotu jest równoznaczne z zatwierdzeniem ChPL. Lekarz zobligowany jest ordynować leki zgodnie z ChPL [15]. Przepisując pacjentowi lek poza wskazaniem ujętym w ChPL (ordynacja „off-label”), w świetle UPF i UoZLiLD lekarz podejmuje „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” [28,29]. W obecnym reżimie prawnoadministracyjnym doszło do paradoksu, w którym lekarz, ordynując lek w świetle aktualnej wiedzy medycznej najskuteczniejszy w danej chorobie, ale nie zarejestrowany do leczenia tej choroby, postępuje w zgodzie z powołaniem, sumieniem, etyką lekarską oraz duchem ustawy o zawodzie lekarza, a jednocześnie jego działanie może być uznane za „eksperyment medyczny”, co pociąga za sobą ryzyko konsekwencji prawnych i finansowych [31,32]. Aktualnie między lekarzami, prawnikami i urzędnikami toczy się nierozstrzygnięty spór o to, czy ordynacja leków „off-label” jest faktycznie „eksperymentem leczniczym” i czy leki tak stosowane powinny być refundowane. Daleki od rozstrzygnięcia jest także fundamentalny spór o to, czy w krzyżowym ogniu

prawa i imperatywów etyki zawodowej lekarz powinien dawać pierwszeństwo literze ChPL czy aktualnej wiedzy medycznej.

Cel

Celem niniejszej pracy była inwentaryzacja rozbieżności między aktualnymi wytycznymi ekspertów dotyczącymi leczenia wyprysku atopowego, wskazaniami zawartymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych i dowodami naukowymi skuteczności terapeutycznej leków rekomendowanych przez gremia eksperckie. Uwzględniono ponadto zasady refundacji analizowanych leków.

Materiał i metody

Analizą objęto najnowsze (nie starsze niż 10 lat) opublikowane wytyczne lub konsensusy krajowych i światowych grup ekspertów lub towarzystw naukowych dotyczące leczenia wyprysku atopowego.

Tabela I

Kryteria rozpoznania wyprysku atopowego (atopowego zapalenia skóry) według Hanifina i Rajki [12], wersja polska według [24].

Diagnostic criteria of atopic eczema (atopic dermatitis) according to Hanifin and Rajka [12], Polish version according to [24].

Musi mieć 3 lub więcej cech podstawowych
<p>Świąd Typowa morfologia i rozmieszczenie: lichenizacja lub linijny układ w okolicach zgięciowych u dorosłych zajęcie twarzy i powierzchni wyprostnych u niemowląt i dzieci Przewlekłe lub przewlekłe nawracające zapalenie skóry Wywiad osobniczy lub rodzinny w kierunku chorób atopowych (astma, alergiczny nieżyt nosa, wyprysk atopowy)</p>
Dodatkowo 3 lub więcej cech mniejszych
<p>Suchość skóry Rybia łuska/wzmoczony rysunek linii dłoni/rogowacenie przymieszkowe Natychmiastowe (typ I) reakcje w testach skórnych Podwyższone stężenie IgE w surowicy krwi Początek w młodym wieku Skłonność do zakażeń skóry (szczególnie <i>Staphylococcus aureus</i> i <i>Herpes simplex</i>) zaburzenia odporności komórkowej Skłonność do niespecyficznego zapalenia skóry rąk lub stóp Wyprysk brodawek sutkowych Zapalenie czerwieni wargowej Nawracające zapalenie spojówek Fałd podoczodołowy Deniego-Morgana Stożek rogówki Zaćma podtorebkowa przednia „Cienie” pod oczami Bładość/rumień twarzy Łupież biały Fałdy skóry na przedniej powierzchni szyi Świąd skóry po spoceniu Nietolerancja wełny i rozpuszczalników tłuszczu Uwydatnienie okołomieszkowe* Nietolerancja pokarmowa Wpływ czynników środowiskowych/emocjonalnych na przebieg choroby Biały dermatografizm / opóźnione zblednięcie**</p>

*Tzw. „gęsia skórka”

** Śródskórne wstrzyknięcie acetylocholinyl powoduje powstanie bąbla i otaczającego go rumienia. U chorych na wyprysk atopowy po upływie 3 do 30 minut na skutek skurczu naczyń pojawia się strefa zblednięcia, które może utrzymywać się ponad godzinę

Tabela II

Podsumowanie rekomendacji gremiów eksperckich dotyczących leczenia wyprysku atopowego.

Summary of recommendations of expert bodies for the treatment of atopic eczema.

Rekomendacje odnośnie do AE	Częstość rekomendacji w wytycznych	PL	PL	PL	EU	EU	EU	USA	USA	JP	GB
		[20, 22]	[11]	[23]	[1]	[8]	[18, 19]	[13]	[10]	[21]	[3]
Zalecenia		Stanowisko panelu ekspertów PTA	Grupa robocza specjalistów krajowych ds. dermatologii i wenerologii i alergologii	PTD	EAACI/ AAAAI/ PRACTAL	ETFAD/ EADV	EDF/EADV/ ETFAD/ EFA/ ESPD/ GA'LEN	AAD - wytyczne	AAD - konsensus	JDA	BAD
Leki zewnętrzne barierowe (emolienty)	●●●●●●●●	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Miejscowe GKS	●●●●●●●●	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Miejscowe inhibitory kalcyneuryny (TCI)	●●●●●●●●	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fototerapia (UVA + psoraleny)	●●●●●●●●	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cyklosporyna A	●●●●●●●●	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Leki przeciwhistaminowe	●●●●●●●○	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ogólne GKS	●●●●●●●○	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Immunoterapia alergenowa	●●●●●○○○	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Azatiopryna	●●●●●○○○	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+
Metotreksat	●●●○○○○○	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-
Mykofenolan mofetylu	●●●○○○○○	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-
Leki biologiczne	●●○○○○○○	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-
Interferon gamma	●○○○○○○○	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-

Dokumenty te zidentyfikowano za pomocą wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Pubmed, Embase, Scopus oraz Polskiej Bibliografii Lekarskiej. Zalecenia ekspertów z wyżej wymienionych źródeł skonfrontowano z Charakterystykami Produktów Leczniczych rekomendowanych leków i wyłoniono te, które miały wskazanie rejestracyjne do leczenia wyprysku atopowego (synonim: atopowe zapalenie skóry) oraz takie, które mimo rekomendacji ekspertów nie były zarejestrowane w Polsce do leczenia tej choroby. W tym celu wykorzystano Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych (UWPL) dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej oraz Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL) dostępne na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz Centrum Informacji o Leku. Następnie wyszukano opublikowane wyniki badań klinicznych skuteczności rekomendowanych leków na podstawie kwerendy w bazach medycznych bez ograniczenia ze względu na datę publikacji. Ocenę jakości opublikowanych badań skuteczności rekomendowanych terapii przeprowadzono według skali GRADE [2]. Dokonano analizy rozbieżności między wytycznymi ekspertów, dokumentami rejestracyjnymi i dowodami naukowymi skuteczności rekomendowanych terapii.

Wyniki

Do analizy włączono 10 opublikowanych

wytycznych i konsensusów ekspertów. Zalecenia ekspertów z różnych gremiów zestawiono w tabeli II. Spośród 13 grup leków rekomendowanych przez ekspertów do leczenia wyprysku atopowego (AE), w Polsce do obrotu dopuszczone było 387 produktów leczniczych zawierających 38 substancji czynnych, a ponadto 20 emolientów i 77 szczepionek do immunoterapii alergenowej. Wskazanie do leczenia AE wymieniono w dokumentach rejestracyjnych 84 produktów leczniczych zawierających 25 substancji czynnych oraz 5 emolientów. Do leczenia AE u dzieci poniżej 1 r.ż. dopuszczone rejestracją były dwa leki przeciwhistaminowe I generacji - Hydroxyzinum Biogened syrop oraz Zaditen syrop. W ChPL trzech preparatów immunosupresyjnych zawierających cyklosporynę (Cyclaid w różnych stężeniach), 16 ogólnych glikokortykosteroidów (oGKS) i 5 emolientów zarejestrowanych w leczeniu AE nie zamieszczono informacji na temat dozwolonego wieku stosowania, przez co można uznać, że leki te zostały dopuszczone do leczenia w każdej grupie wiekowej. U dzieci przed ukończeniem 1 r.ż. można było zgodnie z rejestracją zastosować tylko jeden miejscowy glikokortykosteroid (mGKS) - Hydrocortisonum Aflofarm krem. W grupie wiekowej między 1 a 2 r.ż. wachlarz możliwości nieco się rozszerzał i zgodnie z ChPL można było dodatkowo zastosować 8 miejscowych preparatów mGKS (Kuterid maść, Cutivate krem i maść, Betnovate krem i maść, Betnovate C krem i maść, Cortisalic maść), 2 preparaty przeciwhistaminowe (Clema-

stinum WZF syrop i tabletki), a także 5 preparatów immunosupresyjnych ogólnych zawierających cyklosporynę (Sandimmun Neoral w różnych postaciach). W starszych grupach zakres dopuszczonych leków stopniowo się rozszerzał, osiągając ostatecznie u dorosłych liczbę 5 emolientów, 45 mGKS, 5 miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (TCI), 6 preparatów przeciwhistaminowych I generacji, 12 preparatów cyklosporyny i 16 preparatów oGKS.

Nie wszystkie substancje czynne zawarte w rekomendowanych przez ekspertów i dopuszczonych ChPL lekach miały dowiedzoną skuteczność w leczeniu AE. Wiarygodne badania kliniczne wysokiej jakości potwierdzały skuteczność substancji czynnych wszystkich pięciu zarejestrowanych w Polsce miejscowych preparatów TCI (Elidel, Protopic) oraz doustnej cyklosporyny dostępnej w Polsce pod postacią 12 preparatów. 34 spośród 45 preparatów mGKS zawierało 9 substancji czynnych o przebadanej skuteczności w leczeniu AE, w tym w odniesieniu do 5 substancji (występujących w 19 preparatach) skuteczność w leczeniu AE potwierdzono w badaniach wysokiej jakości. Sześć zarejestrowanych w Polsce do leczenia AE preparatów przeciwhistaminowych zawierało jedną z trzech substancji aktywnych (klemastyna, ketotifen lub hydroksyzyna), przy czym w jednym badaniu wysokiej jakości nad skutecznością klemastyny w redukcji świądu towarzyszącemu AE nie potwierdzono takiego efektu, natomiast wyniki dwóch ba-

dań niskiej jakości sugerowały taki efekt w przypadku ketotifenu. Jedno badanie bardzo niskiej jakości nie potwierdziło skuteczności hydroksyzyny, natomiast przeciwne wyniki uzyskano w innej pracy, również bardzo niskiej jakości. W badaniu porównującym efekt loratadyny i cetyryzyny w wyprysku atopowym, odczuwany przez pacjentów ogólny stopień ciężkości choroby zmniejszył się po 2 tygodniach o 21% u leczonych loratadyną oraz o 23% u leczonych cetyryzyną. Brak placebo uniemożliwia ocenę, jaka część zaobserwowanego efektu była skutkiem samoistnego wygasania choroby, w pracy nie podano też jakie konkretnie dolegliwości uległy poprawie. Dane bibliograficzne omówionych powyżej badań można znaleźć w [16].

W Polsce na dzień 1 lipca 2013 r. refundacją objętych było 30 produktów leczniczych zarejestrowanych do leczenia AE. Wśród refundowanych preparatów mGKS znajdował się preparat Hydrocortisonum Aflofarm (brak dowodów skuteczności hydrokortyzonu w AE) oraz produkty zawierające substancje o skuteczności potwierdzonej w badaniach naukowych wysokiej jakości zestawione w tabeli III. Wśród refundowanych oGKS zarejestrowanych do leczenia AE znajdowały się produkty zawierające metyloprednizolon (Depo-Medrol zawiesina do iniekcji, Medrol tabletki), triamcynolon (Polcortolon tabletki), betametazon (Celestone zawiesina do iniekcji), dipropionian betametazonu (Diprophos zawiesina do iniekcji) oraz prednizon (Encorton tabletki), jednakże skuteczności żadnej z tych substancji w leczeniu AE nie potwierdzono w badaniach naukowych wysokiej lub średniej jakości. Podsumowując, do leczenia wyprysku atopowego było w Polsce dostępnych 19 produktów leczniczych, które jednocześnie były rekomendowane przez ekspertów, zarejestrowane do leczenia AE, ich skuteczność została potwierdzona wysokiej lub średniej jakości dowodami naukowymi, a ponadto były refundowane. Na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia refundacją w leczeniu AE poza wskazaniem rejestracyjnym objęte zostały dodatkowo produkty zawierające cetyryzynę, loratadynę oraz lewocetyryzynę (tabela V). Badania kliniczne wysokiej jakości potwierdziły skuteczność loratadyny, jak również feksofenadyny, w redukcji świada w przebiegu AE [16], nie prowadzono nato-

miast w tym zakresie badań nad cetyryzyną i lewocetyryzyną.

Eksperti rekomendowali także stosowanie leków, które nie miały w Polsce wskazania rejestracyjnego do leczenia wyprysku atopowego, w tym psoraleny (stosowane w fotochemioterapii PUVA), leki immunosu-

presyjne ogólne (azatiopryna, metotreksat), szczepionki do immunoterapii alergenowej, leki biologiczne, interferon gamma, mykofenolan mofetylu oraz leki przeciwhistaminowe II generacji. Wspomniane wcześniej badania kliniczne wysokiej jakości potwierdziły skuteczność loratadyny i feksofenadyny w

Tabela III

Leki rekomendowane przez ekspertów PTD i PTA, a także większość światowych towarzystw naukowych, zarejestrowane do leczenia wyprysku atopowego (atopowego zapalenia skóry), o skuteczności dowiedzionej w wysokiej lub średniej jakości badaniach klinicznych.

Drugs recommended by experts of Polish Society of Dermatology and Polish Society of Allergology, as well as most international scientific societies, registered in Poland for the treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) with efficacy confirmed in clinical studies of high or medium quality.

Substancja czynna*	Dolna granica wieku dopuszczalnego stosowania wg ChPL	Produkty lecznicze zarejestrowane w Polsce refundowane**	Produkty lecznicze zarejestrowane w Polsce nier refundowane
Miejscowe glikokortykosteroidy			
Furoinian mometazonu	Pow. 2 r.ż.	Elosone® (krem)	Edelan® (krem)
	Pow. 2 r.ż.	Momederm® (maść)	Edelan® (maść)
	Pow. 2 r.ż.		Elocom® (krem)
	Pow. 2 r.ż.		Elocom® (maść)
	Pow. 2 r.ż.		Elocom®(płyn na skórę)
	Pow. 2 r.ż.		
	Pow. 6 r.ż.		Momamid (maść)
	Pow. 6 r.ż.		Ivoxel® (emulsja na skórę)
Maślan hydrokortyzonu	Pow. 2 r.ż.	Laticort® (płyn na skórę)	
	Pow. 2 r.ż.		Laticort® (maść)
	Pow. 2 r.ż.		Laticort® (krem)
Dipropionian betametazonu	Pow. 1 r.ż.		Kuterid® (maść)
	Pow. 12 r.ż.		Bedicort G® (krem)
	Pow. 12 r.ż.		Bedicort G® (maść)
Propionian flutikazonu	Pow. 1 r.ż.	Cutivate® (krem)	
	Pow. 1 r.ż.	Cutivate® (maść)	
Propionian klobetazolu	Pow. 12 r.ż.	Clobederm® (krem)	-
	Pow. 12 r.ż.	Clobederm® (maść)	-
Miejscowe inhibitory kalcyneuryny			
Takrolimus	Pow. 2 r.ż.	-	Protopic® (maść 0,03%)
	Pow. 16 r.ż.	-	Protopic® (maść 0,1%)
Pimekrolimus	Pow. 2 r.ż.	-	Elidel® (krem)
Leki immunosupresyjne			
Cyklosporyna	Pow. 1 r.ż.	Sandimmun Neoral® (kaps.)	-
	Pow. 16 r.ż.	Equoral® (kaps.)	-
	?	Cyclaid® (kapsułki)	-

*przegląd badań dotyczących skuteczności rekomendowanych przez ekspertów substancji czynnych w rozprawie doktorskiej pierwszej autorki [16]

**na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.

Tabela IV

Rekomendowane przez ekspertów leki o potwierdzonej skuteczności, które nie są zarejestrowane w Polsce do leczenia wyprysku atopowego.

Drugs recommended by experts, with confirmed efficacy, which are not registered in Poland for the treatment of atopic eczema.

Substancja czynna*	Produkty lecznicze zarejestrowane w Polsce w innych wskazaniach
Acetonid triamcynolonu (miejscowy)	Pevisone®, Polcortolon TC®
Azatiopryna	Azathioprine VIS®, Azafalk®, Immunoprin®, Imuran®
Chlorowodorek feksofenadyny	Allegra®, Ewofex®, Fexofast®, Fexo Gen®, Telfast®, Telfexo®
Immunoterapia alergenowa (roztocza kurzu domowego)	Alutard SQ®, Novo-Helisen Depot®, Novo-Helisen Oral®, Phostal®, Staloral®, Staloral 300®
Interferon gamma	-
Loratadyna	Aleric®**, Claritine®**, Claritine Activ®, Claritine SPE®, Flonidan®**, Flonidan Control®, Loratadine-1A Pharma®, Loratadyna Egis®, Loratadyna Galena®**, Loratadyna Pylox®, Loratan®**, Loratan Pro®, Loratine®, Rotadin®

*przegląd badań dotyczących skuteczności rekomendowanych przez ekspertów substancji czynnych w [16]

**produkty lecznicze refundowane na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia we wskazaniu „atopowe zapalenie skóry” mimo braku tej jednostki na liście dopuszczalnych wskazań określonych w ChPL

Tabela V

„Refundowany eksperyment leczniczy” – leki refundowane na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia w zakresie rozszerzonym w stosunku do wskazań wymienionych w ChPL.

“Reimbursed therapeutic experiment” - drugs reimbursed under the Decree of the Minister of Health with reimbursement indications extending those listed in the SPC.

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Rozszerzone wskazanie	Oryginalny limit wieku wg ChPL	Rozszerzony limit wieku*
Cetyryzyna	Alermed® (tabletki)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 4 r.ż.	Pow. 6 m.ż.
	Allertec® (syrop, krople, roztwór doustny)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 2 r.ż.	Pow. 6 m.ż.
	Ameritil® (tabletki, roztwór doustny)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 6 r.ż.	Pow. 6 m.ż.
	Cet Alergin® (tabletki, krople, syrop)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 2 r.ż.	Pow. 6 m.ż.
	Cetigran® (tabletki)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 6 r.ż.	Pow. 6 m.ż.
	Letizen® (tabletki)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 6 r.ż.	Pow. 6 m.ż.
	Zyrtec® (tabletki, krople, roztwór doustny)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 2 r.ż.	Pow. 6 m.ż.
Loratadyna	Alerico® (tabletki)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 2 r.ż.	Pow. 6 m.ż.
	Claritine® (tabletki, syrop)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 2 r.ż.	Pow. 6 m.ż.
	Flonidan® (tabletki, zawiesina doustna)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 2 r.ż.	Pow. 6 m.ż.
	Loratadyna Galena® (tabletki)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 2 r.ż.	Pow. 6 m.ż.
	Loratan® (kapsułki, syrop)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 2 r.ż.	Pow. 6 m.ż.
Lewo-cetyryzyna	Cezera® (tabletki)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 2 r.ż.	Nie rozszerzony
	Contrahist® (tabletki, roztwór doustny)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 2 r.ż.	Nie rozszerzony
	Xyzal® (tabletki, roztwór doustny)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 2 r.ż.	Nie rozszerzony
	Zenaro® (tabletki)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 2 r.ż.	Nie rozszerzony
	Zyx® (tabletki)	„Atopowe zapalenie skóry”	Pow. 6 r.ż.	Nie rozszerzony

*na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.

redukcji świądu związanego z AE, a ponadto azatiopryny i interferonu gamma w leczeniu AE oraz immunoterapii alergenowej w przypadku wyprysku na tle alergii na roztocze kurzu domowego (tabela IV). Natomiast jedynie badania bardzo niskiej jakości i doniesienia kazuistyczne sugerowały skuteczność metotreksatu oraz mykofenolanu mofetylu. Badania kliniczne średniej jakości nie potwierdziły skuteczności omalizumabu w leczeniu AE, mimo że wcześniejsze opisy łącznie 6 przypadków sugerowały skuteczność tej terapii. Dane bibliograficzne i szczególnie na temat omówionych powyżej badań można znaleźć w [16]. Podsumowując, spośród produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Polsce, lecz niezarejestrowanych do leczenia wyprysku atopowego, dostępne było 51 preparatów zawierających 7 substancji aktywnych (dipropionian beta-metazonu, furoinian mometazonu, maślan hydrokortyzonu, propionian klobetazolu, azatiopryna, loratadyna, feksofenadyna) i 24 szczepionki do immunoterapii alergenowej o skuteczności w leczeniu AE potwierdzonej badaniami co najmniej średniej jakości.

Omówienie

Analiza rekomendacji gremiów eksperckich dotyczących leczenia chorób z kręgu wyprysku, dokumentów rejestracyjnych rekomendowanych leków oraz badań klinicznych skuteczności tych leków dobitnie uświadamia istnienie znaczących rozbieżności. Szereg leków rekomendowanych przez ekspertów do leczenia wyprysku atopowego jest zarejestrowanych w tym wskazaniu mimo braku wiarygodnych dowodów ich skuteczności. Istnieją też leki rekomendowane przez ekspertów, których skuteczność potwierdzono w badaniach

klinicznych wysokiej jakości, a jednak nie są w Polsce zarejestrowane do leczenia wyprysku atopowego. Sytuacja taka dotyczy np. azatiopryny, a także loratadyny i feksofenadyny w leczeniu świądu w AE. Przedstawiana analiza wykazała ponadto, że leki równoważne co do substancji czynnej, postaci i dawki różnią się wskazaniami rejestracyjnymi określonymi w ChPL. Przykładem może być choćby ketotifen dostępny w Polsce pod postacią preparatów Ketotifen WZF i Zaditen. Zaditen jest zarejestrowany do leczenia AE, natomiast ChPL leku Ketotifen WZF nie zawiera takiego wskazania.

Obecna sytuacja administracyjno-prawna skutkuje ogromną presją wywieraną zarówno na lekarzy, jak i na pacjentów. Czy można zmuszać lekarzy do podejmowania ryzyka związanego z ordynowaniem leków zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną w przypadku gdy nie jest ona zgodna z ChPL? Z punktu widzenia pacjenta wyłania się ponadto aspekt dostępności leczenia dla osób mniej zamożnych. Nawet jeśli pacjent zostanie objęty najlepszą opieką doświadczonego lekarza i zaordynowane leczenie będzie oparte na badaniach naukowych wysokiej jakości, może on nie być w stanie zakupić takiego leku ze względu na brak refundacji, z zasady ograniczonej do wskazań rejestracyjnych. Na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r., refundacją w leczeniu wyprysku atopowego objęto 19 produktów leczniczych zawierających cetyryzynę, lewocetyryzynę oraz loratadynę. Jest to jednak refundacja poza wskazaniem rejestracyjnym i nie prowadzi do zniesienia innych konsekwencji

stosowania leku „off-label”. Na określenie tej paradoksalnej sytuacji, Śpiewak zaproponował termin „refundowany eksperyment medyczny” [26].

Wnioski

1. Występują znaczne rozbieżności między rekomendacjami ekspertów dotyczącymi farmakoterapii wyprysku atopowego oraz dowodami naukowymi skuteczności rekomendowanych leków, a dopuszczalnym w Polsce zakresem ich stosowania określonym przez Charakterystyki Produktów Leczniczych.

2. Charakterystyki Produktów Leczniczych nie odzwierciedlają aktualnego stanu wiedzy medycznej, dlatego dla dobra pacjentów niezbędne jest wypracowanie akceptowanych przez wszystkich uczestników systemu ochrony zdrowia ramowych zasad postępowania lekarskiego.

Praca sfinansowana z grantu dla młodych naukowców Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum nr K/DSC/000799

Piśmiennictwo

- Akdis C.A., Akdis M., Bieber T. et al.: Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology / American Academy of Allergy, Asthma and Immunology / PRACTALL Consensus Report. Allergy 2006, 6, 969.
- Atkins D., Best D., Briss P.A. et al.: Grading quality of evidence and strength of recommendations. Br. Med. J. 2004, 328, 1490.
- Baron S.E., Cohen S.N., Archer C.B.: Guidance on the diagnosis and clinical management of atopic eczema. Clin. Exp. Dermatol. 2012, 37, 7.
- Czarnobilska E., Obtułowicz K., Dyga W. et al.: Contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis among school children and teenagers with eczema. Contact Dermatitis. 2009, 60, 264.

5. **Czarnobilska E., Obtulowicz K., Dyga W. et al.:** A half of schoolchildren with 'ISAAC eczema' are ill with allergic contact dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011, 25, 1104.
6. **Czarnobilska E., Obtulowicz K., Dyga W. et al.:** The most important contact sensitizers in Polish children and adolescents with atopy and chronic recurrent eczema as detected with the extended European Baseline Series. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011, 22, 252.
7. **de Waard van der Spek F.B., Andersen K.E., Darsow U. et al.:** Allergic contact dermatitis in children: which factors are relevant? (review of the literature). *Pediatr. Allergy Immunol.* 2013, 24, 321.
8. **Darsow U., Wollenberg A., Simon D. et al.:** European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010, 24, 317.
9. **Doryńska A., Śpiewak R.:** Epidemiology of skin diseases from the spectrum of dermatitis and eczema. *Malaysian J. Dermatol.* 2012, 29, 1.
10. **Eichenfield L.F.:** Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2004, 59, 86.
11. **Gliński W., Kruszewski J., Silny W. i wsp.:** Postępowanie diagnostyczne - profilaktyczne - lecznicze w atopowym zapaleniu skóry. Konsensus grupy roboczej specjalistów krajowych ds. dermatologii i wenerologii oraz alergologii. *Post. Dermatol. Alergol.* 2004, 21, 265.
12. **Hanifin J.M., Rajka G.:** Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta. Dermatovenerol.* 1980, 92, 44.
13. **Hanifin J.M., Cooper K.D., Ho V.C. et al.:** Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD) American Academy of Dermatology Association „Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, 50, 391.
14. **Kordus K., Śpiewak R.:** Emolienty z apteki - pomoc czy zagrożenie dla chorych na wyprysk? *Alergia Astma Immunologia* 2012, 17, 147.
15. **Kordus K., Plichta D., Śpiewak R.:** Farmakoterapia alergicznego wyprysku kontaktowego w czasach hegemonii Charakterystyki Produktu Leczniczego. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2013, 34, 18.
16. **Kordus K.:** Farmakoterapia chorób z kręgu wyprysku w oparciu o analizę zgodności aktualnych wytycznych, dokumentów rejestracyjnych oraz dowodów skuteczności rekomendowanych leków. Rozprawa doktorska na stopień doktora nauk farmaceutycznych (Promotor: R. Śpiewak). Wydział Farmaceutyczny UJCM, Kraków, 2013.
17. **Pedersen L.K., Johansen J.D., Held E.:** Augmentation of skin response by exposure to a combination of allergens and irritants - a review. *Contact Dermatitis* 2004, 50, 265.
18. **Ring J., Alomar A., Bieber T. et al.:** Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012, 26, 1045.
19. **Ring J., Alomar A., Bieber T. et al.:** Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012, 26, 1176.
20. **Rogala B., Czarnecka-Operacz M.:** Immunoterapia alergenowa w atopowym zapaleniu skóry. w: Gliński W, Kruszewski J [red.]. *Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2013, 61.
21. **Saeki H., Furue M., Furukawa F. et al.:** Guidelines for management of atopic dermatitis. *J. Dermatol.* 2009, 36, 563.
22. **Samochocki Z., Gliński W.:** Leczenie atopowego zapalenia skóry. w: Gliński W, Kruszewski J [red.]. *Atopowe zapalenie skóry u dzieci i dorosłych. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2013, 47.
23. **Silny W., Czarnecka-Operacz M., Gliński W. i wsp.:** Atopowe zapalenie skóry – współczesne poglądy na patomechanizm oraz metody postępowania diagnostyczno – leczniczego. *Stanowisko grupy specjalistów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Post. Dermatol. Alergol.* 2010, 27, 365.
24. **Śpiewak R., Kordus K.:** Podział i definicje chorób z kręgu wyprysku. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 2012, 18, 210.
25. **Śpiewak R.:** Contact dermatitis in atopic individuals. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012, 12, 491.
26. **Śpiewak R.:** Refundowany eksperyment medyczny? <http://alergologia.org/nauka/artykuly/artykuly-wstepne/1244-Refundowany-eksperyment-medyczny> (dokument elektroniczny, stan dn. 16.06.2013).
27. **Thyssen J.P., Linneberg A., Engkilde K. et al.:** Contact sensitization to common haptens is associated with atopic dermatitis: new insight. *Br. J. Dermatol.* 2012, 166, 1255.
28. **Ustawa o zawodach lekarza i lekarza dentystry z dnia 5 grudnia 1996 r. Dz. U. 1997; nr 28: poz. 152.**
29. **Ustawa Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. Dz. U. 2001; nr 126: poz. 1381.**
30. **Werfel T., Breuer K.:** Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004, 4, 379.
31. **Zajdel J.:** Stosowanie produktów leczniczych „off-label” – eksperyment medyczny czy działanie zgodne prawem? *Gazeta Lekarska* 2010, 12, 24.
32. **Zajdel J.:** Stosowanie produktów leczniczych „off label use” w populacji pediatrycznej – działanie na granicy ryzyka, czy dołożenie należytej staranności? *Przegl. Lek.* 2011, 68, 33.