

Danuta PLICHTA
Radosław ŚPIEWAK

Farmakoterapia pokrzywki - analiza rozbieżności między wytycznymi ekspertów, dokumentami rejestracyjnymi i dowodami skuteczności leków

Pharmacotherapy of urticaria – an analysis of the discrepancies between guidelines of expert bodies, registration documents and evidence for the effectiveness of drugs

Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
Kierownik:
Dr hab. n. med. *Radosław Śpiewak*, prof. UJ

Dodatkowe słowa kluczowe:

pokrzywka
farmakoterapia
standardy postępowania
wytyczne ekspertów
Charakterystyka Produktu Leczniczego
wskazania rejestracyjne
ordynacja leków „off-label”

Additional key words:

urticaria
pharmacotherapy
treatment standards
expert guidelines
Summary of Product Characteristics
official indications
„off-label” drug prescription

Rok 2012 przyniósł zmiany w prawie farmaceutycznym oraz systemie refundacji leków, między innymi refundację uzależniono od przestrzegania wskazań zawartych w Charakterystyce Produktów Leczniczych (ChPL). Wskutek tego ujawnił się istotny rozdźwięk pomiędzy wytycznymi towarzystw naukowych i gremiów eksperckich a określonymi administracyjnie możliwościami terapeutycznymi pokrzywki. Celem pracy była analiza rozbieżności między aktualnymi wytycznymi leczenia pokrzywki, naukowymi dowodami skuteczności rekomendowanych leków oraz ChPL obowiązującymi w Polsce. Przedstawione badania polegały na analizie polskich i międzynarodowych wytycznych leczenia pokrzywki, treści zawartych w ChPL oraz opublikowanych badań skuteczności rekomendowanych leków. Spośród leków rekomendowanych do leczenia pokrzywki, w Polsce dopuszczone są aktualnie 203 produkty lecznicze, w tym 167 preparatów przeciwhistaminowych II generacji (LP II, łącznie 8 substancji czynnych), 29 preparatów LP I ogólnych (6 substancji czynnych), 4 preparaty glikokortykosteroidów ogólnych (2 substancje czynne), 2 preparaty glikokortykosteroidów miejscowych (2 substancje czynne) oraz jeden preparat immunoglobuliny ludzkiej z histaminą. Spośród leków rekomendowanych i zarejestrowanych do leczenia pokrzywki, wysokiej lub średniej jakości dowody naukowe skuteczności dostępne są w odniesieniu do 7 substancji aktywnych (bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, rupatadyna). Jednak 39% LP II (66 produktów cetyryzyny, emedastyny, feksofenadyny, lewocetyryzyny i loratadyny) było zarejestrowanych wyłącznie do leczenia „przewlekłej pokrzywki idiopatycznej” – historycznego rozpoznania niezgodnego z aktualnym stanem wiedzy medycznej.

The year 2012 has seen relevant changes in Polish pharmaceutical legislation and drug reimbursement, among others limiting the reimbursement solely to indications stated in the Summaries of Product Characteristics (SPCs). A discrepancy with expert recommendations became apparent. The aim of this study was to analyze discordances between up-to-date expert recommendations, the SPCs in force, and the evidence for the effectiveness of recommended drugs in urticaria. Guidelines for the treatment of urticaria issued by Polish and international expert bodies were analyzed, along with the SPCs. A systematic review of clinical trials of recommended drugs was carried out. Of drugs recommended by the experts, 203 were authorized in Poland for urticaria treatment, including 167 oral preparations of second-generation antihistamines (SGAH, 8 active substances), 29 oral preparations of first-generation antihistamines (6 substances), 4 preparations of systemic glucocorticosteroids (2), 2 topical glucocorticosteroid preparations (2) and one combined preparation of human immunoglobulin with histamine. Among products both recommended by experts and licensed for the treatment of urticaria in Poland, high or moderate-level of evidence of effectiveness was available for 7 active substances (bilastine, cetirizine, desloratadine, fexofenadine, loratadine, levocetirizine, rupatadine). Nevertheless, 39% of SGAH available in Poland (66 preparations of cetirizine, emedastine, levocetirizine, loratadine or fexofenadine) were registered exclusively for “chronic idiopathic urticaria” – a diagnosis inconsistent with the current state of medical knowledge. We conclude that there exist considerable discrepancies between expert recommendations for the pharmacotherapy of urticaria, the licensed use of drugs as defined in Summaries of

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

Wyniki przedstawionych analiz nasuwają wniosek, że istnieją znaczące rozbieżności między wytycznymi gremiów eksperckich odnośnie do leczenia pokrzywek, administracyjnie narzuconymi zakresami stosowania leków oraz dowodami skuteczności tych leków.

Product Characteristics and scientific evidence for their effectiveness.

„Pokrzywka” to zbiorcze pojęcie na heterogenną grupę chorób o zbliżonym obrazie klinicznym, lecz zróżnicowanej, często nieznannej etiologii [22]. W roku 2009 połączona grupa ekspertów Europejskiej Akademii Alergii i Immunologii Klinicznej (EAACI), Światowej Organizacji Alergii (WAO) oraz Europejskiego Forum Dermatologicznego (EDF) zalecił zaprzestać stosowania terminów „pokrzywka idiopatyczna” (*idiopathic urticaria*) oraz „pokrzywka przewlekła idiopatyczna” (*chronic idiopathic urticaria, CIU*). Terminom tym w najnowszej nomenklaturze pokrzywek z 2012 roku (tabela I) w przybliżeniu odpowiada rozpoznanie „pokrzywka spontaniczna o nieznannej przyczynie” [32]. Ze względu na heterogenność pokrzywki, jej farmakoterapia stanowi wielkie wyzwanie dla lekarzy różnych specjalności. W wyborze właściwej opcji leczenia pomocnym dla lekarzy narzędziem mogą być wytyczne gremiów eksperckich. Wytyczne praktyki klinicznej (*clinical practice guidelines, CPG*) są to „wypracowane w sposób systematyczny twierdzenia wspomagające decyzje lekarza i pacjenta dotyczące wyboru właściwego postępowania w określonych okolicznościach klinicznych” [6]. Wytyczne są jednym z najważniejszych źródeł informacji dla lekarza [19], ponieważ stanowią one „pomost” między ogromną liczbą danych pochodzących z badań naukowych i codzienną praktyką kliniczną [4]. Aby wytyczne mogły spełnić swoją rolę, muszą opierać się na wiarygodnych dowodach naukowych. Do oceny jakości badań opracowano różne narzędzia i skale, wśród nich oksfordzka

skalę oceny jakości danych (*Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*) z 2000 roku. W obecnej formie odnosi się ona do szeregu zagadnień klinicznych, w tym diagnostyki, rokowania oraz korzyści i szkodliwości leczenia. Tabela II prezentuje aktualny schemat postępowania przy ocenie naukowych dowodów skuteczności i ryzyka leczenia. Wiersze tabeli opisują poszczególne kroki wiodące do możliwie najlepszego oszacowania poziomu dowodów naukowych. Kolumny tabeli odzwierciedlają siłę dowodów naukowych – słabe dowody naukowe przyporządkowuje się do kolumn po prawej stronie a silne – po lewej.

Ocenił w sposób systematyczny

wyniki wiarygodnych badań naukowych powinny być kluczowym elementem ordynacji lekarskiej, jednak nie zawsze znajdują one odzwierciedlenie w dokumentach rejestracyjnych leków, co obecnie ma poważne konsekwencje dla codziennej praktyki lekarskiej. Do 2012 roku większość produktów leczniczych w Polsce nie miała sprecyzowanych wskazań refundacyjnych, zatem lekarze stosowali je zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i własnym doświadczeniem. Rok 2012 przyniósł zmiany w prawie farmaceutycznym oraz systemie refundacji. Nowa Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Tabela I
Klasyfikacja pokrzywek wg Urticaria Consensus Meeting [32] (polska wersja wg [22]).
Classification of urticaria according to Urticaria Consensus Meeting [32] (Polish translation from [22]).

Pokrzywka spontaniczna	Pokrzywka indukowana ¹
O znanej przyczynie ²	Pokrzywka fizykalna Dermografizm objawowy ³ Pokrzywka z zimna Pokrzywka z ucisku ⁴ Pokrzywka świetlna ⁵ Pokrzywka ciepła ⁶ Wibracyjny obrzęk naczyńioruchowy
O nieznannej przyczynie	Pokrzywka cholinergiczna Pokrzywka kontaktowa ⁷ Pokrzywka wodna

¹nie mylić z pokrzywką wywołaną (dermografizm), ²na przykład pokrzywka autoimmunologiczna, cechująca się obecnością autoprzeciwciał stymulujących mastocyty, ³synonim „pokrzywka wywołana”, ⁴synonim „pokrzywka opóźniona z ucisku”, ⁵synonim „pokrzywka słoneczna”, ⁶synonim „pokrzywka kontaktowa ciepła”, ⁷większość przypadków pokrzywki kontaktowej ma przebieg ostry (na przykład alergiczna pokrzywka kontaktowa)

Tabela II
Poziomy dowodów naukowych według Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 – wersja skrócona [15].
Levels of scientific evidence according to Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 – short version [15].

Pytanie	Poziom 1*	Poziom 2*	Poziom 3*	Poziom 4*	Poziom 5*
Czy dana interwencja może pomóc? (korzyści z leczenia)	Przegląd systematyczny badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczych przypadków (<i>N-of-1 trials</i>)	Badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/badanie długofalowe**	Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi***	Wnioskowanie na podstawie mechanizmu działania leku (<i>mechanism-based reasoning</i>)
Jakie są częste szkodliwości? (działania niepożądane)	Przegląd systematyczny badań randomizowanych, przegląd systematyczny zagnieżdżonych badań kliniczno-kontrolnych, randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczych przypadków lub badań obserwacyjnych ze spektakularnym wynikiem	Jedno badanie randomizowane lub (wyjątkowo) badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem	Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/ badanie długofalowe (postmarketingowy nadzór po wprowadzeniu leku do obrotu) jeśli liczba leczonych umożliwia wykluczenie częstego występowania działania niepożądanego (dla działań niepożądanych ujawniających się po dłuższym czasie okres obserwacji musi być wystarczający)**	Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi***	
Jakie są rzadkie szkodliwości? (działania niepożądane)	Przegląd systematyczny badań randomizowanych lub pojedyncze studium przypadku	Badanie randomizowane lub (wyjątkowo) badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem			

*Poziom dowodów może być obniżony na podstawie niskiej jakości badania, niedokładności, pośredniości (populacja, interwencja, porównanie i mierzone punkty końcowe w badaniach klinicznych niezgodne z charakterystyką docelowej grupy pacjentów), braku spójności wyników różnych badań lub niskiego absolutnego wymiaru efektu

**Przegląd systematyczny jest z reguły lepszy niż jednostkowe badanie

***Kontrolowane badanie historyczne – badanie, które porównuje grupę uczestników otrzymującą daną interwencję z podobną grupą z przeszłości, która nie została poddana tej interwencji [1].

uzależnia refundację leków od stosowania ich zgodnie ze wskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktów Leczniczych (ChPL) [28]. Te dokumenty rejestracyjne leków opierają się jednak na danych pochodzących z okresu rejestracji, czyli badań klinicznych wykonanych nierzadko nawet kilkadziesiąt lat wcześniej i od tego czasu nie aktualizowanych mimo postępu nauk medycznych. Stawianie dokumentów rejestracyjnych przed aktualną wiedzą medyczną ogranicza możliwości lekarza wywiązania się z ustawowego obowiązku „*wykonywania zawodu 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*” [30]. Zaordynowanie przez lekarza leku we wskazaniu, grupie wiekowej, dawkach lub postaci leku nieujętych w Charakterystyce Produktu Leczniczego określa się terminem ordynacji „off-label” („poza etykieta”; „poza wskazaniem”) [5,7,20]. Taka kwalifikacja działania lekarza może skutkować poważnymi konsekwencjami prawnymi, administracyjnymi lub finansowymi. Art. 40 Ustawy Refundacyjnej dopuszcza możliwość refundacji leku poza wskazaniem jedynie na podstawie decyzji administracyjnej Ministra Zdrowia wydanej po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości przy AOTM i konsultanta krajowego w danej specjalności. Opinię taką Rada Przejrzystości wydaje w terminie 14 dni, co opóźnia wdrożenie leczenia, a ponadto sprawia, że terapia pacjenta staje się bardziej efektem decyzji administracyjnej niż sztuki lekarskiej [28]. Między środowiskiem lekarskim, Ministerstwem Zdrowia oraz Narodowym Funduszem Zdrowia rozgorzał spór na temat kwalifikacji stosowania leku poza wskazaniem („off-label”). W toku dyskusji zwrócono między innymi uwagę na znaczny rozdźwięk pomiędzy wytycznymi leczenia opracowanymi przez gremia eksperckie i towarzystwa naukowe a możliwościami terapeutycznymi określonymi przez ChPL.

Celem pracy była analiza rozbieżności między aktualnymi wytycznymi polskich i międzynarodowych gremiów eksperckich dotyczącymi leczenia pokrzywki a obowiązującymi na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej Charakterystykami Produktów Leczniczych oraz naukowymi dowodami skuteczności rekomendowanych lub zarejestrowanych leków.

Material i metody

Analizą wykonaną w latach 2012-2013 objęto 10 aktualnych (opublikowanych od 2000 roku) polskich i międzynarodowych wytycznych gremiów eksperckich dotyczących leczenia pokrzywki [2,8,9,10,12,16,18,24,31,32]. Listę rekomendowanych przez gremia eksperckie leków skonfrontowano z aktualnym Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych [29] oraz nowymi rejestracjami ogłaszanymi w comiesięcznych biuletynach na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [25]. Dla produktów leczniczych zarejestrowanych w Polsce dokonano

szczegółowej analizy wskazań do stosowania określonych w ChPL [26,27]. Wyodrębniono produkty lecznicze objęte refundacją w rejestracyjnym wskazaniu „pokrzywka”. Dokonano przeglądu systematycznego opublikowanych badań skuteczności rekomendowanych i zarejestrowanych leków. Wytyczne oraz opublikowane wyniki badań skuteczności leków zidentyfikowano za pomocą baz bibliograficznych PubMed, Embase, Polskiej Bibliografii Lekarskiej oraz strony internetowej organizacji *Agency for Healthcare Research and Quality*. Na podstawie zamieszczonego na stronie Ministerstwa Zdrowia wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 1 września 2013 r. zidentyfikowano leki zarejestrowane do leczenia pokrzywki i objęte refundacją [14].

Wyniki

W chwili niniejszej analizy, w Polsce do leczenia pokrzywki było zarejestrowanych 213 produktów leczniczych, z czego 203 produkty były zgodne z aktualnymi zaleceniami grup ekspertów. Największą grupę stanowiły leki przeciwhistaminowe II generacji - 167 produktów leczniczych zawierających 8 substancji czynnych (bilastyna, cetyryzyna, desloratadyna, emedastyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna i rupatadyna). Wskazanie rejestracyjne do leczenia pokrzywki w Polsce miały także leki przeciwhistaminowe I generacji ogólne (29 produktów leczniczych zawierających 6 substancji czynnych: cyproheptadyna, dimetinden, hydroksyzyna, ketotifen, klemastyna, prometazyna) a ponadto glikokortykosteroidy ogólne (4 produkty lecznicze zawierające 2 substancje czynne betametazon i metyloprednizolon) i miejscowe (2 produkty lecznicze zawierające 2 substancje czynne deksametazon i hydrokortyzon) oraz jeden preparat immunoglobuliny ludzkiej z histaminą (*Histaglobulina*TM). Spośród wszystkich wymienionych substancji, wiarygodne dowody naukowe (poziom 1 lub 2) skuteczności w leczeniu pokrzywki opublikowano dla 4 substancji czynnych (bilastyna, desloratadyna, lewocetyryzyna i rupatadyna, tabela III). Należy przy tym zaznaczyć, że wprawdzie substancje te występowały w preparatach zarejestrowanych w Polsce do leczenia „pokrzywki” (bez precyzowania etiologii), to jednak dostępne badania kliniczne prowadzone były wśród chorych na „przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną”. Ponieważ udział poszczególnych typów pokrzywki w badanych grupach nie został ustalony, należy liczyć się z ryzykiem, że u indywidualnych pacjentów leki te mogą nie przynieść takiego samego efektu leczniczego, jak w opublikowanych badaniach.

Spośród 167 produktów leczniczych leków przeciwhistaminowych II generacji (LP II) zarejestrowanych do leczenia pokrzywki, ChPL 66 produktów leczniczych (39%) dopuszczały ich stosowanie tylko w leczeniu „przewlekłej pokrzywki idiopatycznej” – historycznego rozpoznania niezgodnego z aktualnym stanem wiedzy medycznej. Jednak 22 produkty lecznicze z tej grupy zostały decyzją Ministra Zdrowia objęte refundacją w szerokim wskazaniu „pokrzyw-

ka” i rozszerzonym przedziale wieku („od 6 miesięcy życia”), co w obowiązującym stanie prawnym można zinterpretować jako zgodę MZ na refundację „eksperymentów medycznych” (tabela IV).

Omówienie

Ograniczenia możliwości terapeutycznych na skutek stawiania Charakterystyk Produktów Leczniczych przed aktualnym stanem wiedzy analizowane były dotychczas w odniesieniu do schizofrenii [21] oraz alergicznego wyprysku kontaktowego [11]. Niniejsza analiza zaleceń grup eksperckich, dokumentów rejestracyjnych, dowodów naukowych skuteczności leków i polityki refundacyjnej w Polsce wykazała znaczne rozbieżności w zakresie produktów leczniczych stosowanych w farmakoterapii pokrzywki. W obecnej sytuacji prawnej lekarz ma bardzo ograniczone możliwości leczenia pokrzywki zgodnie z wytycznymi ekspertów i dowodami naukowymi skuteczności leków, a zarazem w zgodzie ze wskazaniami rejestracyjnymi określonymi w ChPL.

Sytuacja komplikuje się jeszcze bardziej w przypadku farmakoterapii pokrzywki u dzieci, bowiem w Polsce nie ma ani jednego LP II zarejestrowanego do leczenia dzieci w 1 roku życia. Dostępnych jest zaledwie pięć preparatów leków przeciwhistaminowych I generacji zawierających 3 substancje czynne (dimetinden, hydroksyzyna i ketotifen), jednak najnowsze wytyczne światowe [32] nie zalecają ich stosowania w farmakoterapii pokrzywki, ponieważ mogą one powodować szereg działań niepożądanych i są uznawane za mniej bezpieczne od LP II [3]. Co więcej, w Polsce w odniesieniu do dzieci dostępne są produkty lecznicze zawierające tę samą substancję czynną (klemastyna), które pomimo identycznej postaci i dawki zostały dopuszczone do stosowania w różnych kategoriach wiekowych. Dodatkowo wśród produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną (ketotifen) w takiej samej postaci i dawce, jedne mają rejestracyjne wskazanie do leczenia pokrzywki, a inne nie. Nasuwa się przy tym ryzyko przeoczenia tego faktu przez farmaceutę i w przypadku wydania zamiennika o innej rejestracji, niezamierzonej zmiany kwalifikacji leczenia na „off-label”. Liczne rozbieżności w rejestracyjnym zakresie dopuszczalnych zastosowań leków biorównoważnych szczegółowo omówił Krzanowski [13]. Rozbieżność między aktualnym stanem wiedzy a ChPL dodatkowo uświadamia obserwacja, że do leczenia pokrzywki w Polsce są oficjalnie zarejestrowane glikokortykosteroidy miejscowe (2 produkty lecznicze; 2 substancje czynne: hydrokortyzon i deksametazon) oraz miejscowy lek przeciwhistaminowy (10 produktów leczniczych; 1 substancja czynna: dimetinden), które nie są zalecane przez gremia eksperckie do leczenia pokrzywki.

Niepokój budzi obserwacja, że szereg rekomendacji gremiów eksperckich uznawanych za wykładnię aktualnej wiedzy medycznej opiera się na anegdotycznych doniesieniach. Oprócz kilku dobrze zaprojektowanych badań randomizowanych, literatura skuteczności leków ogranicza się do niezbyt wiarygodnych otwartych

Tabela III

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi leki zarejestrowane w Polsce do leczenia pokrzywki (bez ograniczeń co do typu), dla których dostępne są wysokiej lub średniej jakości dowody naukowe potwierdzające ich skuteczność.

Medicines in accordance with the current guidelines and registered for the treatment of urticaria in Poland (without limitations as to the type) for which scientific evidences of efficiency is available.

Substancja czynna	Wytyczne PTD* [8]	EACI/GA2LENEDF/WAO [32]	Poziom jakości dowodów naukowych wg Oxford	Ograniczenia wiekowe w ChPL	d max wg ChPL	Zarejestrowane produkty refundowane**	Zarejestrowane nierefundowane**
bilastyna	+	+	Poziom 2	od 12 r.ż.	b.d.	-	Bilaxten™ (tabletki); Clatra™ (tabletki)
desloratadyna	+	+	Poziom 1	od 1 r.ż.	b.d.	-	Aerius™ (roztwór doustny); Azomyr™ (roztwór doustny); Clarderin™ (roztwór doustny); Dehistar™ (roztwór doustny); Delortan™ (roztwór doustny); Denovals™ (roztwór doustny); Deslix™ (roztwór doustny); Deslodyna™ (roztwór doustny); Desloratadine +pharma™ (roztwór doustny); Desloratadine Arrow™ (roztwór doustny); Desloratadine Farmaprojects™ (roztwór doustny); Desloratadine Mylan™ (roztwór doustny); Desloratadine Peseri™ (roztwór doustny); Desloratadyna Actavis™ (roztwór doustny); Desloratadyna IBERMEDGEN™ (roztwór); Dynid™ (roztwór doustny); Goldesin™ (roztwór doustny); Hitaxa™ (roztwór doustny); Jovesto™ (roztwór doustny); Lorinespes™ (roztwór doustny); Metlox™ (roztwór doustny); Neoclarityn™ (roztwór doustny); Suprodeslon™ (roztwór doustny); Symdes™ (roztwór doustny)
				od 6 r.ż.	b.d.	-	Aerius™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg); Azomyr™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg); Dehistar™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg); Delortan™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg); Desada™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg); Deslodyna™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg); Desloratadine Labormed™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg); Desloratadine Peseri™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg); Hitaxa™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg); Metlox™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg); Neoclarityn™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg); Suprodeslon™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg); Tahistol™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 2,5 mg)
				od 12 r.ż.	b.d.	-	Aerius™ (liofilizat doustny, tabletki powlekane, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Azomyr™ (liofilizat doustny, tabletki powlekane, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Clarderin™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Dasselta™ (tabletki powlekane); Dehistar™ (tabletki powlekane, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Deloriar™ (tabletki powlekane); Delortan™ (tabletki powlekane, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Desada™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Deslix™ (tabletki powlekane); Deslodyna™ (tabletki powlekane, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Desloraphar™ (tabletki powlekane); Desloratadine +pharma™ (tabletki powlekane); Desloratadine Actavis™ (tabletki powlekane); Desloratadine Arrow™ (tabletki powlekane); Desloratadine Farmaprojects™ (tabletki powlekane); Desloratadine Labormed™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Desloratadine Lupin™ (tabletki powlekane); Desloratadine Mylan™ (tabletki powlekane); Desloratadine Peseri™ (tabletki powlekane, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Desloratadine PMCSTM™ (tabletki); Desloratadine Ratiopharm™ (tabletki powlekane); Desloratadine Teva™ (tabletki powlekane); Desloratadyna Apotex™ (tabletki powlekane); Desloratadyna IBERMEDGEN™ (tabletki powlekane); Dynid™ (tabletki); Goldesin™ (tabletki powlekane); Hitaxa™ (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Jovesto™ (tabletki powlekane); Lordestin™ (tabletki powlekane); Metlox™ (tabletki powlekane, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Neoclarityn™ (liofilizat doustny, tabletki powlekane, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Pylodes™; Rodispes™; Sigtalaz™; Suprodeslon™ (tabletki powlekane, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Symdes™; Tahistol™ (tabletki powlekane, tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5 mg); Yosqiero™ (tabletki powlekane)
Lewocetyryzyna	+	+	Poziom 1	od 2 r.ż.	b.d.	Xyzal™ (roztwór doustny)	Zenaro™ (syrop)
				od 6 r.ż.	b.d.	Cezera™; Xyzal™ (Aesica Pharmaceuticals S.r.l. tabletki powlekane); Zenaro™ (tabletki powlekane)	Levocetirizine dihydrochloride Zentiva™ (tabletki powlekane); Lirra Gem™ (tabletki powlekane); Xyzal™ (Delfarma Sp. z o.o. tabletki powlekane); Xyzal™ (InPharm Sp. z o.o. tabletki powlekane)
				od 12 r.ż.	b.d.	-	Levocetirizine Bristol Laboratories™ (tabletki powlekane)
Rupatadyna	+	+	Poziom 1	od 12 r.ż.	b.d.	-	Rupafin 10 mg™ (tabletki)

*wytyczne PTA nie odnosiły się do leczenia „pokrzywki” ogółem, lecz stosowały termin „pokrzywka idiopatyczna”;

**według stanu na dzień 1 września 2013 r.

badan niekontrolowanych, badan retro-spektywnych czy opisow kazuistycznych. Tak jest m.in. w przypadku rekomendacji stosowania dapsonu, sulfasalazyny czy etanerceptu w pokrzywce. W odniesieniu do 6 rekomendowanych przez gremia eksperckie substancji czynnych (cyklosporyna A, doksepina, montelukast, omalizumab, prednizon, zafirlukast) opublikowano wiarygodne badania randomizowane potwierdzajace ich skuteczność w terapii pokrzywki, jednak w Polsce leki te nie zostaly zarejestrowane do leczenia pokrzywki. Ponadto dla niektórych lekow nie rekomendowanych przez gremia eksperckie dostepne byly wiarygodne dowody naukowe potwierdzajace ich skuteczność w okreslonych odmianach pokrzywki (np. omalizumab w pokrzywce autoimmunologicznej lub miltefozyna w przewlekłej pokrzywce spontanicznej).

Niniejsza analiza wykazala jeszcze jeden powazny problem, ktory mozna nazwac „refundowanym eksperymentem leczniczym” [23]. Otóz decyzja ministra zdrowia z 26 sierpnia 2013 r. czesc lekow przeciwhistaminowych II generacji zostala objeta refundacja we wskazaniach wykraczajacych poza zakres okreslony w Charakterystykach Produktow Leczniczych [14]. Leki te zostaly objete refundacja we wskazaniu „pokrzywka od 6. miesiaca zycia”, mimo ze zgodnie z litera ChPL leki te zostaly zarejestrowane wyłacznie do leczenia „przewlekłej pokrzywki idiopatycznej” i nie sa dopuszczone do stosowania w tej kategorii wiekowej. Pojawia się zatem pytanie, kto będzie ponosił odpowiedzialność za ewentualne dzialania niepozadane? Producent i podmiot wprowadzajacy produkt leczniczy na rynek biorą odpowiedzialność jedynie w przypadku zastosowania leku zgodnych z ChPL. Ewentualne szkody w następstwie wypisywania lekow „off-label” nie sa też objete obowiazkowym ubezpieczeniem lekarzy od odpowiedzialności cywilnej, poniewaz firmy ubezpieczeniowe wyłaczają odpowiedzialność w roszczeniach związanych z następstwami stosowania przez lekarza produktu leczniczego w ramach „eksperymentow badawczych” [17]. Dochodzi zatem do paradoksu, ze ordynujac leki refundowane zgodnie z obwieszczeniem ministra zdrowia, lekarze ponoszą pełne ryzyko odpowiedzialności z tytułu wykonywania „eksperymentu medycznego” i powinni na tę okolicznosc zawrzeć dodatkowe ubezpieczenie. Umyslawia to absurdalnosc sytuacji, w jakiej znaleźli się lekarze pod rządami nowych aktow prawnych.

Wnioski

W zakresie farmakoterapii pokrzywek istnieja znaczne rozbieżności między wytycznymi gremiow eksperckich, pochodzącymi z wiarygodnych badan naukowych dowodami skuteczności lekow a zakresami dopuszczalnego stosowania okreslonymi w obowiazujacych dokumentach rejestracyjnych lekow. Charakterystyki Produktow Leczniczych nie odzwierciedlaja aktualnego stanu wiedzy medycznej, jednak również w wytycznych ekspertow zdarzaja się sugestie terapeutyczne nie poparte dowodami naukowymi lub oparte zaledwie na anegdotycznych obserwacjach.

Tabela IV

„Refundowany eksperyment medyczny” - leki przeciwhistaminowe objete w Polsce refundacja w szerszych wskazaniach niż okreslono w ChPL.

“Reimbursed medical experiment” – antihistamines reimbursed in Poland within indications exceeding those defined in the SPCs.

Preparat, podmiot odpowiedzialny, postać, dawka	Wiek wg MZ	Wiek wg ChPL
CETYRYZYNA		
Allertec Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. krople doustne, roztwór 10 mg/ml	od 6 m. ż.	powyżej 2 r.ż.
Allertec Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. syrop 5 mg/5 ml	od 6 m. ż.	powyżej 2 r.ż.
Allertec Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. tabletki powlekane 10 mg	od 6 m. ż.	powyżej 6 r.ż.
Alermed Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o. tabletki powlekane 10 mg	od 6 m. ż.	powyżej 4 r.ż.
Amertil Basic Pharma Manufacturing B.V. Biofarm Sp. z o.o. roztwór do stosowania doustnego 1 mg/ml	od 6 m. ż.	powyżej 6 r.ż.
Amertil Biofarm Sp. z o.o. tabletki powlekane 10 mg	od 6 m. ż.	powyżej 6 r.ż.
CetAlergin ICN Polfa Rzeszów S.A. krople doustne 10 mg/ml (1%)	od 6 m. ż.	powyżej 2 r.ż.
CetAlergin ICN Polfa Rzeszów S.A. syrop 1 mg/ml	od 6 m. ż.	powyżej 2 r.ż.
CetAlergin ICN Polfa Rzeszów S.A. tabletki powlekane 10 mg	od 6 m. ż.	powyżej 6 r.ż.
Cetigran POL-NIL S.A. tabletki powlekane 10 mg	od 6 m. ż.	powyżej 6 r.ż.
Letizen Krka d.d., Novo mesto tabletki powlekane 10 mg	od 6 m. ż.	powyżej 6 r.ż.
Zyrtec Aesica Pharmaceuticals S.r.l. PHOENIX Pharma Polska Sp. z o.o. krople doustne, roztwór 10 mg/ml	od 6 m. ż.	powyżej 2 r.ż.
Zyrtec Aesica Pharmaceuticals S.r.l. roztwór doustny 1 mg/ml	od 6 m. ż.	powyżej 2 r.ż.
Zyrtec Aesica Pharmaceuticals S.r.l. tabletki powlekane 10 mg	od 6 m. ż.	powyżej 6 r.ż.
LORATADYNA		
Aleric US Pharmacia Sp. z o.o. tabletki 10 mg	od 6 m. ż.	powyżej 2 r.ż.
Claritine Schering-Plough Labo N.V. syrop 1 mg/ml	od 6 m. ż.	powyżej 2 r.ż.
Claritine Schering-Plough Labo N.V. tabletki 10 mg	od 6 m. ż.	powyżej 2 r.ż.
Flonidan Lek Pharmaceuticals d.d. tabletki 10 mg	od 6 m. ż.	powyżej 2 r.ż.
Flonidan Lek Pharmaceuticals d.d. zawiesina doustna 1 mg/ml	od 6 m. ż.	powyżej 2 r.ż.
Loratadyna Galena Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy „GALENA” tabletki 10 mg	od 6 m. ż.	powyżej 6 r.ż.
Loratan Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCOLEK S.A. kapsułki miękkie 10 mg	od 6 m. ż.	powyżej 6 r.ż.
Loratan Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCOLEK S.A. syrop 5 mg/5 ml	od 6 m. ż.	powyżej 2 r.ż.

Skróty: MZ – Ministerstwo Zdrowia; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

Piśmiennictwo

- Cochrane Collaboration: <http://www.thecochranelibrary.com/userfiles/coch/file/INternational%20Clinical%20Trials%20Day/MR000012.pdf>. (przegląd 13.09.2013)
- Chow S.K.: Management of chronic urticaria in Asia: 2010 AADV consensus guidelines. Asia. Pac. Allergy 2012, 2, 149.
- Church M.K., Maurer M., Simons F.E. et al.: Global Allergy and Asthma European Network. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. Allergy 2010, 65, 459.
- Cluzeau F.: Jakość wytycznych praktyki klinicznej - Projekt AGREE. Med. Prakt. 2003, 381.
- Epstein R.S., Huang S.M.: The Many Sides of Off-Label Prescribing. Clin. Pharmacol. Ther. 2012, 91, 755.
- Field M.J., Lohr K.N., red. Clinical practice guidelines: directions for a new program. National Academy Press, Washington 1990, 2.
- Gazarian M., Kelly M., McPhee J.R. et al.: Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. Med. J. Aust. 2006, 185, 544.
- Gliński W., Silny W., Czarnicka-Operacz M. i wsp.: Postępowanie diagnostyczno-lecznicze w pokrzywce. Konsensus zespołu specjalistów w dziedzinie dermatologii i wenerologii oraz alergologii. Post. Derm. Alergol. 2007, 26, 1.
- Grattan C.E., Humphreys F.: British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. Br. J. Dermatol. 2007, 157, 1116.
- Joint Task Force on Practice Parameters: The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter part I: acute urticaria/angioedema part II: chronic urticaria/angioedema. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2000, 85, 521.
- Kordus K., Plichta D., Śpiewak R.: Farmakoterapia alergicznego wyprysku kontaktowego w czasach hegemonii Charakterystyki Produktu Leczniczego. Pol. Merk. Lek. 2013, 34, 18.
- Kruszewski J., Nowicki R., Śpiewak R., red.: Pokrzywki. Rozpoznawanie i leczenie. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, 1.

13. **Krzanowski M.**: ChPL w praktyce. *Gazeta Lekarska* 2013, 7-8, 32.
14. Ministerstwo Zdrowia. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/omz_leki_24042013.pdf (przegląd 13.09.2013)
15. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf (przegląd 8.08.2013)
16. **Powell R.J., Du Toit G.L., Siddique N. et al.**: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin. Exp. Allergy* 2007, 37, 631.
17. Powszechny Zakład Ubezpieczeń SA: http://www.pzu.pl/c/document_library/get_file?uuid=829e9ed3-96d9-4e58-af37-23aa97ffbd7a&groupId=10172 (przegląd 14.09.2013)
18. Société Française de Dermatologie: Consensus Conference: management of chronic urticaria. Wednesday 8 January 2003. Institut Pasteur-Paris, France. Recommendations (short version). *Eur. J. Dermatol.* 2003, 13, 385.
19. **Spuls P.I., Nast A.**: Evaluation of and perspectives on guidelines: what is important? *J. Invest. Dermatol.* 2010, 130, 2348.
20. **Stafford, R.S.**: Regulating off-label drug use - rethinking the role of the FDA.. *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 1427.
21. **Szafrński T., Szafrńska A.**: Przechadzki po polu minowym – uwagi dotyczące stosowania leków niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. *Post. Psych. Neurol.* 2012, 21, 107.
22. **Śpiewak R.**: Pokrzywka. W: *Dermatopedia*. <http://www.dermatopedia.pl/index.php/index-hasel/index-j-r/p/138-pokrzywka> (przegląd 12.03.2013)
23. **Śpiewak R.**: Refundowany eksperyment medyczny? <http://alergologia.org/nauka/artykuly/artykuly-wstepne/1244-Refundowany-eksperyment-medyczny> (przegląd 15.10.2013)
24. **Tedeschi A., Girolomoni G., Asero R.**: AAITO Committee for Chronic Urticaria and Pruritus Guidelines. AAITO Position paper. Chronic urticaria: diagnostic workup and treatment. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 39, 225.
25. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Produkty lecznicze. <http://bip.urpl.gov.pl/produkty-lecznicze> (przegląd 30.09.2013)
26. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Charakterystyki Produktów Leczniczych. <http://leki.urpl.gov.pl/> (przegląd 30.09.2013)
27. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Charakterystyki Produktów Leczniczych Ludzkich. <http://www.urpl.gov.pl/drugs> (przegląd 30.09.2013)
28. 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.
29. Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej według stanu na dzień 31 stycznia 2013 r. http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/6/akt.pdf (przegląd 23.04.2013)
30. Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty. *Dziennik Ustaw* 1996. Nr 28 poz. 152 z późn. zm.
31. **Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al.**: Dermatology Section of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Global Allergy and Asthma European Network, European Dermatology Forum, World Allergy Organization. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009, 64, 1427.
32. **Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al.**: The EAACI/GA²LEN/EDF/AAAAI/WAO/ Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2013 revision and update. *Manuskrypt* 2013.