

Analiza problemu decyzyjnego

Mometazon (*Momecutan*[®]) w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami

Analiza Problemu Decyzyjnego

Autorzy:

1 SPIS TREŚCI

1	SPIS TREŚCI	2
2	INDEKS SKRÓTÓW	4
3	STRESZCZENIE	7
4	CEL ANALIZY	9
5	PROBLEM ZDROWOTNY (POPULACJA).....	10
5.1	Wnioskowane wskazanie	10
5.2	Łuszczycza	12
5.2.1	Definicja.....	12
5.2.2	Etiologia i patogenez.....	12
5.2.3	Obraz kliniczny	14
5.2.4	Rozpoznanie.....	14
5.2.5	Leczenie.....	18
5.2.6	Rokowanie	25
5.3	Atopowe zapalenie skóry (AZS)	26
5.3.1	Definicja.....	26
5.3.2	Etiologia i patogenez.....	26
5.3.3	Obraz kliniczny	27
5.3.4	Rozpoznanie.....	27
5.3.5	Leczenie.....	31
5.3.6	Rokowanie	32
5.4	Kontaktowe zapalenie skóry	33
5.4.1	Definicja.....	33
5.4.2	Etiologia i patogenez.....	33
5.4.3	Obraz kliniczny	34
5.4.4	Rozpoznanie.....	34
5.4.5	Leczenie.....	35
5.4.6	Rokowania	35
5.5	Przegląd wskaźników epidemiologicznych dla wnioskowanego wskazania	35
5.6	Wytoczne kliniczne	42
5.6.1	Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych	49
6	INTERWENCJA OCENIANA [4, 30]	51
6.1	Mechanizm działania	51
6.2	Wskazanie rejestracyjne	51
6.3	Dawkowanie i sposób podania.....	51
6.4	Przeciwwskazania	52
6.5	Informacje dotyczące rejestracji leku Momecutan®	52
6.6	Rekomendacje refundacyjne dla mometazonu.....	54
6.6.1	Rekomendacje polskie (AOTMiT)	54
6.6.2	Rekomendacje zagraniczne	54
6.7	Decyzje refundacyjne dla mometazonu	55
6.8	Innowacyjność preparatu	56
7	ALTERNATYWNE ŚWIADCZENIA	58
7.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	58
8	EFEKTY ZDROWOTNE	62
9	TYP BADANIA.....	64

10	PODSUMOWANIE	65
11	WKŁAD PRACY	66
12	ZAŁĄCZNIKI	67
12.1	Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych.....	67
12.2	Hydrokortyzon [81, 88]	68
12.3	Flutykazon [82, 90]	69
12.4	Klobetazol [83, 89]	71
12.5	Poziom dowodów i stopień rekomendacji	74
12.6	Algorytm postępowania w leczeniu miejscowym – łuszczyca [42]	77
12.7	Kwestionariusz BSA	78
12.8	Kwestionariusz DLQL	78
12.9	Kwestionariusz PASI.....	80
12.10	Skala SCORAD.....	80
12.11	Wskaźnik EASI.....	81
12.12	Wskaźnik W-AZS.....	82
13	SPIS TABEL	84
14	SPIS DIAGRAMÓW.....	85
15	REFERENCJE	86

2 Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
AAD	<i>American Academy of Dermatology</i>	
AAFP	<i>American Academy of Family Physicians</i>	
AGEP	<i>Acute generalized exanthematosus pustulosis</i>	Ostra uogólniona krostkowica
AIFA	<i>Agenzia Italiana del Farmac</i>	
AKZS		Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry
AOTMIT		Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD		Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>	
AZS		Atopowe zapalenie skóry
BAD	<i>British Association of Dermatologists</i>	
BID	<i>Two Times a day</i>	2 razy dziennie
BSA	<i>Body Surface Area</i>	Wskaźnik powierzchni ciała
CADTH	<i>Public Health Agency of Canada</i>	
ChPL		Charakterystyka Produktu Leczniczego
DAEN	<i>Database of Adverse Events Notifications</i>	
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>	Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia
dn.		Dnia
EASI	<i>Eczema Area and Severity Index</i>	
EDF	<i>European Dermatology Forum</i>	
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków
ESCD	<i>European Society of Contact Dermatitis</i>	
FAERS	<i>FDA Adverse Event Reporting System</i>	
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Agencja ds. Żywności i Leków
FLU		Flutykazon (propionian flutykazonu)

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
g		gram
GKS		Glikokortykosteroidy (zamiennie: steroidy, kortykosteroidy)
HAS	<i>The Haute Autorité de santé</i>	
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>	Ocena Technologii Medycznych
HYD		Hydrokortyzon
IgE		Przeciwciała (immunoglobuliny) klasy E
IRF	<i>Institute for Rational Farmakoterapi</i>	
KLO		Klobetazol (propionian klobetazolu)
KZS		Kontaktowe zapalenie skóry
max.	<i>Maximum</i>	Maksymalny
mg		Miligram
MM		Mometazon (furoinian mometazonu) dawna nazwa pirośluzan mometazonu
mśc		Miesiąc
MSSSI	<i>Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad</i>	
MZ		Ministerstwo Zdrowia
NA	<i>Not applicable</i>	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
PASI	<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>	Wskaźnik nasilenia łuszczycy
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>	
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>	
PICOS	<i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania
PL		Placebo
pts	<i>Patients</i>	Pacjenci
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>	

Skrót	W języku angielskim	W języku polskim
PTD		Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	<i>Psoralen Ultra-Violet A</i>	Fotokemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>	Randomizowane badanie kliniczne
SCORAD	<i>Severity Scoring of Atopic Dermatitis</i>	
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>	
tyg.		Tygodni
URPL		Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UV		Ultrafiolet
WHO	<i>World Health Organization</i>	Światowa Organizacja Zdrowia
W-AZS		Punktowy wskaźnik nasilenia i rozległości stanu zapalnego skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry

3 Streszczenie

Cel opracowania

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoeconomicznych dla leku *Momecutan*[®] (substancja czynna: mometazon, maść, 1 mg/g, 50 g) podawanego miejscowo w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami zgodnie ze schematem PICO(S) tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

Populacja

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje dorosłych i dzieci powyżej 6 roku życia z wszelkimi stanami zapalnymi i świądem skóry reagującymi na leczenie miejscowe GKS takimi jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.

Produktu leczniczego *Momecutan*[®] nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego. Zatem populacja docelowa będzie obejmować pacjentów powyżej 6 r.ż.

Interwencja

Ocenianą interwencją jest furoinian mometazonu (MOM) w postaci maści podawany raz dziennie (produkt leczniczy *Momecutan*[®]), 1 mg/g, (0,1%).

Lek należy stosować raz na dobę. Cienką warstwę produktu należy nakładać na zmienione chorobowo miejsca na skórze. Należy unikać stosowania produktu leczniczego długotrwale (dłużej niż 3 tygodnie) lub na rozległe powierzchnie (na więcej niż 20% powierzchni ciała). W przypadku poprawy klinicznej, zalecane jest stosowanie słabiej działających glikokortykosteroidów. U dzieci i młodzieży mometazon powinien być stosowany przez najkrótszy możliwy okres leczenia i w najmniejszej możliwej dawce, zapewniającej skuteczność terapeutyczną. Czas stosowania wynosi maksymalnie 3 tygodnie dla dzieci powyżej 6 lat. U dzieci produkt powinien być stosowany tylko na małe powierzchnie (mniej niż 10% powierzchni ciała). U wszystkich pacjentów, niezależnie od wieku, należy unikać długotrwałej terapii (powyżej 3 tygodni). [4]

Momecutan[®] zalicza się do leków innowacyjnych, gdyż jako jedyny GKS jest preparatem podawanym raz dziennie. Częstsze używanie innych preparatów np. z tej samej grupy farmakoterapeutycznej, zwiększa jedynie liczbę działań niepożądanych, nie wpływając na wzrost skuteczności. Należy nadmienić, iż przedłużony czas działania interwencji przekłada się na mniejsze zużycie leku (niższe koszty), mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz wyższe *compliance*.

Komparator

Wybór komparatora został oparty o wytyczne AOTMiT oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologią opcjonalną. Ponadto, uwzględniono kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami ekspertów medycznych. [87] W oparciu o przeanalizowane informacje za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano flutykazon w postaci maści. Flutykazon (maść) jest najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji ponieważ:

- Należy do tej samej grupy farmakoterapeutycznej (ATC), co mometazon;
- Należy do tej samej grupy według klasyfikacji europejskiej i amerykańskiej, co oceniana interwencja;
- Jest jedynym aktualnie refundowanym silnym GKS (grupa limitowa 56.0). Ponadto w latach 2012-2013 mometazon był również refundowany w ramach ww. grupy limitowej 56.0.

Punkty końcowe

Punkty końcowe analizy klinicznej:

- Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany);
- Jakość życia;
- Satysfakcja z leczenia;
- Utrata pacjentów z badania;
- Zdarzenia niepożądane.

Wybór punktów końcowych został potwierdzony przez ekspertów medycznych jako istotne klinicznie w kontekście omawianej jednostki chorobowej.

Punkty końcowe analizy ekonomicznej:

- Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY);
- Lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:

- Wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ);
- Wpływ na budżet świadczeniobiorcy (pacjenta z powodu współpłacenia za leki);
- Organizacja systemu ochrony zdrowia;
- Aspekty etyczne i społeczne.

Typ badania

Do analizy głównej zostaną włączone badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej: randomizowane badania kliniczne.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględniane dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA. Ponadto, zostaną przeszukane światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych: FDA (baza FAERS); *Database of Adverse Event Notifications (DAEN)*. Dodatkowo do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono RCT >50 pacjentów, które nie zostały włączone do analizy głównej ze względu na nie spełnienie założonych kryteriów PICO(S) (brak adekwatnej grupy kontrolnej) oraz badania nierandomizowane analizujące MOM w postaci maści raz dziennie.

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych oceniających skuteczność praktyczną mometazonu w pierwszej kolejności zostanie przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań obserwacyjnych, w przypadku braku zidentyfikowania tego typu badań, do analizy zostaną włączone badania eksperymentalne bez randomizacji.

4 Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych tj. wskazanie kierunku i zakresu raportu HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego *Momecutan*[®] (maść, 1 mg/g, 50 g).

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [72], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne/punkty końcowe, które będą przedmiotem oceny w ramach raportu HTA.

Określając poszczególne elementy PICO(S) przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [75] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego. W celu identyfikacji interwencji stanowiących polską praktykę kliniczną zasięgnięto ponadto opinii polskich ekspertów klinicznych, posiadających długoletnie doświadczenie w leczeniu stanów zapalnych i świądu skóry.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *SUN-FARM Sp. z o.o.*

5 Problem zdrowotny (populacja)

5.1 Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z wnioskiem o refundację produktu leczniczego *Momecutan*[®] (maść, 1 mg/g, 50 g) dla którego zostaną opracowane analizy HTA, lek ten miałby być finansowany w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce.

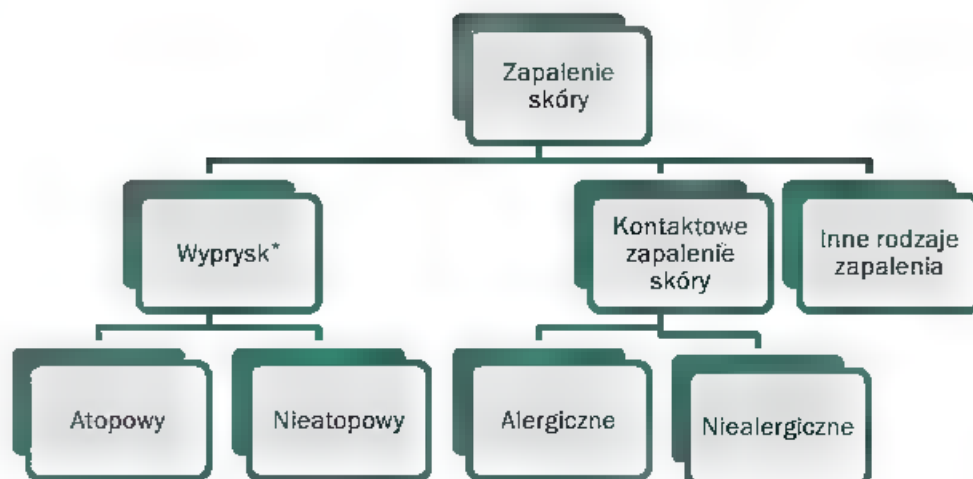
Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zamieszczonymi w ChPL produkt *Momecutan*[®] przeznaczony jest do leczenia wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. Produktu leczniczego *Momecutan*[®] nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego. [4]. Zatem populacja docelowa będzie obejmować pacjentów powyżej 6 r.ż.

Glikokortykosteroidy (GKS) są syntetycznymi pochodnymi hormonów kory nadnerczy (kortyzonu, kortyzolu, kortykosteronu) [2], a stosowane miejscowo należą do najskuteczniejszych preparatów w leczeniu wielu zapalnych chorób skóry [3]. Po zastosowaniu preparatu steroidowego na powierzchnię skóry, można zaobserwować jej zblednięcie. Jest to wynik obkurczenia naczyń. Uważa się, że efekt ten jest wprost proporcjonalny do siły działania glikokortykosteroidów. [2]

Glikokortykosteroidy są lekami z wyboru w wielu jednostkach chorobowych:

- ✓ dermatozach zapalnych,
- ✓ dermatozach hiperproliferacyjnych,
- ✓ dermatozach autoimmunologicznych.

Terminem obejmującym wszystkie miejscowe zapalne zmiany skóry jest zapalenie skóry. Szczegóły dotyczące nazewnictwa zapalenia skóry przedstawiono na poniższym diagramie.



*odpowiada atopowemu zapaleniu skóry

Diagram 1 Nazewnictwo zapalenia skóry. [1]

Określenie wyprysk ma zastąpić dotychczas używaną nazwę „atopowe zapalenie skóry”. Wypryskiem nazywa się zespół zmian zapalnych skóry związanych z genetycznie uwarunkowanym defektem bariery skórnej i obecnością nadwrażliwości miejscowej. U osób z cechami atopii, u których u podłoża zapalenia w skórze leży IgE-zależna odpowiedź immunologiczna, wyprysk powinno się określać jako wyprysk atopowy. Jeżeli mechanizm immunologiczny nie jest dobrze określony, mówimy o wyprysku nieatopowym. Bezpośredni kontakt z substancjami chemicznymi o małej masie cząsteczkowej lub z substancjami drażniącymi może prowokować rozwój miejscowej reakcji nadwrażliwości. Jeżeli reakcje te są związane z mechanizmami immunologicznymi, głównie komórkowymi (Th1), nazywa się je alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry. Jeżeli natomiast nie stwierdza się mechanizmu immunologicznego, najlepszym określeniem jest niealergiczne kontaktowe zapalenie skóry, które zależnie od przyczyny, może być również nazywane „toksycznym kontaktowym zapaleniem skóry” lub „kontaktowym zapaleniem skóry z podrażnienia”. Inne postacie zapalenia skóry obejmują m.in. wyprysk pieniążkowy, wyprysk potnicowy, wyprysk łojotokowy. [1]

Lista chorób skóry wymagających zastosowania GKS jest bardzo długa, a wśród najpopularniejszych należy wymienić: łuszczycę zwykłą i krostkową, wypryski (np. kontaktowy i potnicowy), neurodermit, świerzbiączkę guzkową, atopowe zapalenie skóry, bliznowce, toczeń rumieniowaty, choroby pęcherzowe, liszaj płaski, chłoniaki, łysienie plackowate, sarkoidozę, fotodermatozy, bielactwo, ziarniniaka obrączkowego oraz łojotokowe zapalenie skóry. [3]

Większość ww. chorób to choroby przewlekłe oraz nawrotowe, a leczenie ma na celu głównie ustąpienie lub złagodzenie objawów, a nie wyleczenie. [1]

Należy zaznaczyć, iż nadrzędnym celem leczenia GKS jest wpływ na zmianę, a nie na leczenie systemowe choroby. Poniżej opisano choroby takie jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. Jednostki chorobowe zostały wybrane zgodnie z zapisem w ChPL. Także opinia ekspertów medycznych [87] zaangażowanych w niniejszą analizę potwierdziła, iż wyżej wymienione jednostki chorobowe uznawane są za reprezentatywne.

5.2 Łuszczyca

5.2.1 Definicja

ICD-10: L40 łuszczyca

Łuszczyca jest przewlekłą, nieinfekcyjną, zapalną chorobą skóry, charakteryzującą się obecnością dobrze odgraniczonych, tarczek koloru łososiowego, pokrytych dużymi, przylegającymi, srebrnymi, centralnie przymocowanymi łuskami. [6] Choroba ma przewlekły i nawrotowy przebieg z okresami remisji i zaostrzeń. Wywiera istotny negatywny wpływ na jakość życia, porównywalny z innymi ciężkimi chorobami, takimi jak reumatoidalne zapalenie stawów, nadciśnienie, choroby serca, czy depresja. [7]

5.2.2 Etiologia i patogeneza

Istotą procesu jest nadmierna liczba podziałów komórkowych w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszony, nieprawidłowy cykl dojrzewania keratynocytów. W obrębie skóry właściwej następuje nagromadzenie dużej liczby komórek zapalnych linii białokrwinkowej (limfocyty, monocyty, granulocyty), które aktywnie penetrują do naskórka. [5]

Obraz histopatologiczny wycinka ze zmian łuszczycowych jest charakterystyczny. Stwierdza się obecność parakeratotycznej warstwy rogowej (zawierającej resztki jąder komórkowych), a w jej obrębie ogniskową akumulację granulocytów obojętnochłonnych (tzw. mikroropnie Munro), brak warstwy ziarnistej, pogrubienie warstwy kolczastej oraz zwiększoną liczbę podziałów w obrębie warstwy podstawnej naskórka. [5]

Dotychczas nieznanym pozostaje mechanizm prowadzący do wyżej opisanych patologii w skórze chorych na łuszcycę. Wiadomo natomiast, że ta hiperproliferacyjno-zapalna dermataza ma niewątpliwie podłoże genetyczne. Najprawdopodobniej łuszczyca jest poligenopatią, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący, z niekompletną penetracją genu. [8] Na podstawie badań stworzono podział łuszczycy:

- Typ I – (tzw. młodzieńczy, dziedziczny) w którym choroba zwykle ujawnia się przed 40. rokiem życia, charakteryzuje się częstym występowaniem wśród członków rodziny, ciężkim przebiegiem z licznymi nawrotami, skłonnością do erytrodermii. Postać ta stanowi 75% wszystkich zachorowań na łuszczycę zwykłą;
- Typ II – (tzw. dorosłych, sporadyczny) gdzie choroba ujawnia się po 40. roku życia, ze szczytem zachorowania w 60. roku życia. Postać ta stanowi 25% wszystkich zachorowań na łuszczycę zwykłą. [8]

U pacjenta predysponowanego genetycznie do zachorowania na łuszczycę dochodzi do jej pierwszego wysiewu i kolejnych nawrotów najczęściej pod wpływem czynnika spustowego: endogennego lub egzogenego. [8]

Do czynników endogennych zaliczamy:

- Infekcje – pierwszy wysiew łuszczycy tzw. wysiewnej czy kropelkowatej u młodych osób często obserwuje się po przebytej infekcji paciorkowcowej gardła czy górnych dróg oddechowych. Istniejące ogniska bakteryjne mogą prowokować pierwszy rzut choroby, ale także stymulować kolejne jej nawroty;
- Leki – do leków mogących indukować zmiany łuszczycowych zaliczono pochodne litu, leki przeciwmalaryczne, beta-blokery, ACE-blokery, rzadko niektóre niesteroidowe leki przeciwzapalne, a także substancje biologicznie czynne. Również odstawienie steroidoterapii ogólnej może spowodować rozwój łuszczycy krostkowej;
- Czynniki psychogenne – pacjenci często wymieniają stres jako czynnik wywołujący wysiew łuszczycy. Zależność tą potwierdzają też badania naukowe;
- Czynniki endokrynne – hipokalcemia przytarczyc również jest czynnikiem mogącym indukować zmiany łuszczycowe. Dodatkowo wymienia się też wahania hormonalne spotykane u kobiet w okresie ciąży czy menopauzy; [8]
- Dieta, alkohol, papierosy – mimo, iż nie istnieją wyraźne zalecenia dietetyczne dla pacjentów łuszczycowych, a wpływ diety na przebieg choroby jest bardzo indywidualny, to według różnych doniesień naukowych można przyjąć, że rozsądna dieta oparta na wielonasyconych kwasach tłuszczowych, dużej ilości świeżych warzyw i owoców może korzystnie wpływać na przebieg choroby. [9] Doniesienia o wpływie alkoholu i palenia papierosów wyraźnie podkreślają ich negatywny związek z chorobą. [10]

Do czynników egzogennych zaliczamy:

- Czynniki fizyczne – promieniowanie UV, promieniowanie rentgenowskie, dermabrazja, zabiegi chirurgiczne, iniekcje, oparzenia, ukłucia owadów;
- Czynniki chemiczne: oparzenia chemiczne, ekspozycja na substancje toksyczne, podrażnienia preparatami zewnętrznymi stosowanymi w terapii;

- Dermatozy zapalne – ospa wietrzna, trądzik różowaty, odczyny powstałe w wyniku testów skórnych czy płatkowych. [8]

Kluczową rolę odgrywają również zjawiska immunologiczne, bowiem wiadomo iż interakcja pomiędzy aktywowanymi limfocytami T, a keratynocytami powoduje nadmierną ich proliferację i wytworzenie stanu zapalnego. [8]

5.2.3 Obraz kliniczny

Klinicznie wyróżniamy 4 podstawowe typu łuszczycy [8]:

- Łuszczycę zwykłą;
- Łuszczycę krostkową;
- Łuszczycę stawową;
- Erytrodermię łuszczycową.

Dodatkowo duża różnorodność zmian skórnych (wielkość, kształt i lokalizacja) pozwoliła na wydzielenie kilku podtypów każdego wyżej wymienionego typu łuszczycy. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 1 Typy łuszczycy [8]

Typ łuszczycy	Opis
Łuszczycy zwykła	Wykwitem pierwotnym w tym typie łuszczycy jest drobna grudka, która rozszerzając się obwodowo, tworzy rumieniowo-żółtawą blaszkę łuszczycową, pokrytą różnej grubości warstwą srebrzystej łuski. W typowym obrazie zmiany chorobowe zajmują: owłosioną skórę głowy, skórę łokci, kolan i wyprostowanych powierzchni ciała. Ze względu na morfologię zmian wyróżnia się następujące podtypy łuszczycy zwykłej: łuszczycy wysiewna, łuszczycy monetowa, łuszczycy geograficznej, łuszczycy obrączkowej, łuszczycy wysiękowej. [9] Inny podział łuszczycy zwykłej (zwyczajnej) wyodrębnia takie rodzaje jak: plackowata, drobnogrudkowa tzw. kropelkowa, łuszczycy dłoni i stóp, łuszczycy paznokci, łuszczycy owłosionej skóry głowy, łuszczycy odwrócona, erytrodermia łuszczycowa. [16]
Łuszczycy krostkowa	Ten typ łuszczycy może towarzyszyć typowym dla łuszczycy zwykłej zmianom skórnym, może rozwinąć się na jej podłożu w przebiegu silnego stanu zapalnego, może w końcu występować jako czysta odmiennej postaci łuszczycy. Występuje częściej u kobiet, ma mniejszy związek z antygenami HLA niż łuszczycy zwykła, rozwija się w późnym wieku. Często towarzyszy cukrzycy chorobom tarczycy, obserwuje się jej silny związek z paleniem papierosów. Morfologia zmian jest odmienna niż w łuszczycy zwykłej – na rumieniowo żółtawym podłożu uwidaczniają się żółtawe, następnie brązowe jalone krosty. Zmiany najczęściej zajmują ręce i stopy. Odmiany łuszczycy krostkowej: <i>pustulosis palmoplantaris</i> , <i>acrodermatitis continua Hallopeau</i> , uogólniona łuszczycy krostkowa typu <i>von Zumbusch</i> . [9]
Łuszczycy stawowa	Rozwija się u 5-30% pacjentów ze zmianami skórnymi, a u ok. 10-15% dolegliwości stawowe wyprzedzają zmiany skórne nawet o wiele lat. Zapalenie stawów może rozwinąć się bez zmian skórnych i odwrotnie. Istnieje kilka odmian ŁZS, z których najważniejsze to: asymetryczne ŁZS, symetryczne ŁZS, łuszczycowe zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. [9]

5.2.4 Rozpoznanie

Często zmiany są symetrycznie rozmieszczone, a typową lokalizacją zmian są: łokcie, kolana, owłosiona skóra głowy. Łuszczycy charakteryzuje się przewlekłym i nawrotowym przebiegiem. Dodatkowo pacjentowi często towarzyszyć może dobry stan ogólny. Pomocny w rozpoznaniu jest zawsze

wywiad rodzinny co do występowania tego schorzenia u innych członków rodziny [18]. Zależnie od umiejscowienia objawów skórnych, lekarz wyklucza możliwe inne choroby wymagającego odmiennego leczenia, takie jak infekcje grzybicze na skórze, które występują tylko w fałdach skórnych. [17]

Kryteria rozpoznania

Ocena ciężkości (nasilenia) procesu chorobowego jest niezwykle ważna. Kwalifikacja łuszczycy od łagodnej do ciężkiej umożliwi włączenie odpowiedniej terapii. W celu oceny nasilenia i aktywności procesu chorobowego łuszczycy określa się: wskaźnik PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), wskaźnik BSA (ang. *Body Surface Area*) a także wskaźnik jakości życia chorych kwestionariuszem DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*). [11, 16]

- **Wskaźnik PASI** – oceniamy zaczerwienienie (rumień), grubość i łuszczenie się zmian. Każdej zmiennej przyznajemy wartość od 0 (brak zmian) do 4 (zmiany najbardziej nasilone). Powyżej wymienione oceniamy osobno dla: głowy, kończyn górnych, tułowia oraz kończyn dolnych, a następnie sumujemy wartości uzyskane dla poszczególnych części ciała. Następnie dla każdej części ciała szacujemy powierzchnię zajęta i przekładamy na skalę od 0 (brak zmian) do 6 (zajęcie 90-100%). Kolejnym krokiem jest wymnożenie sumy nasilenia zmian przez powierzchnię zajęta przez współczynnik wyznaczony dla każdej części ciała (odpowiednio: głowa – 0,1, tułów – 0,2, kończyny górne – 0,3, kończyny dolne – 0,4). Ostatnim już krokiem jest dodanie uzyskane wyników – w ten sposób powstaje wskaźnik PASI. [11, 16]

Tabela 2 Punktacja w skali PASI [19]

Punkty	0	1	2	3	4	5	6
Rumień; naciek; złuszczenie	Brak	Łagodny	Umiarkowany	Ciężki	Bardzo ciężki	—	—
Powierzchnia w %	0	0-10%	10-30%	30-50%	50-70%	70-90%	≥90%

Maksymalny rezultat skali wynosi 72. Im wyższy wynik, tym większy stopień ciężkości łuszczycy. Skala PASI jest często wykorzystywana w badaniach klinicznych do porównywania odpowiedzi na leczenie. Niezwykle istotne jest, aby obliczania skali PASI dokonywał u danego pacjenta ten sam lekarz, dzięki temu ocena i porównanie w czasie są bardziej wiarygodne [11]. Szczegółowy kwestionariusz PASI zamieszczono w załączniku 12.9.

- **Skala BSA** [11]. Skala ta wskazuje odsetek powierzchni ciała zajętej zmianami. W obliczaniu BSA przydatna jest tzw. „reguła dziewiątek”,

zakładająca, że ok. 9% powierzchni ciała ma każda z 11 następujących jego części: głowa z szyją, prawa kończyna górna, lewa kończyna górna, klatka piersiowa, brzuch, górna część pleców, dolna część pleców, prawe udo, lewe udo, prawe podudzie, lewe podudzie. To daje łącznie 99%, uzupełnione do 100% przez 1%, jaki stanowią zewnętrzne narządy płciowe. W określeniu obszaru zajętej chorobowo powierzchni ciała przydatna jest również „reguła dłoni”, która zakłada, że powierzchnia dłoni badanego pacjenta stanowi w przybliżeniu 1% powierzchni ciała (lub 20% powierzchni głowy, 12% kończyny górnej, 6% kończyny dolnej, 6% tułowia) [16]. W załączniku 12.7 zamieszczono szczegółowy kwestionariusz BSA pomocny w ocenie powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe. Skala ta nie uwzględnia rodzaju zmian, ani ich nasilenia.

- Wskaźnik DLQI, czyli wskaźnik jakości życia, zależny od dolegliwości skórnych. Obejmuje ocenę odpowiedzi na 10 pytań dotyczących różnych sfer życia pacjenta. [16] Uzyskanie następującej liczby punktów oznacza: 0-1 pkt – choroba nie ma wpływu na życie pacjenta; 2-5 pkt – niewielki wpływ na życie pacjenta; 6-10 pkt. – umiarkowany wpływ na życie pacjenta; 11-20 – bardzo duży wpływ na życie pacjenta; 21-30 pkt – ekstremalnie duży wpływ na życie pacjenta [11, 16]. W załączniku 12.8 znajduje się szczegółowy kwestionariusz DLQI.

Za pomocą trzech wyżej wymienionych i opisanych skal możliwa jest klasyfikacja ciężkości łuszczycy zwyczajnej oraz zakwalifikowanie pacjenta do leczenia miejscowego lub ogólnoustrojowego. [12]

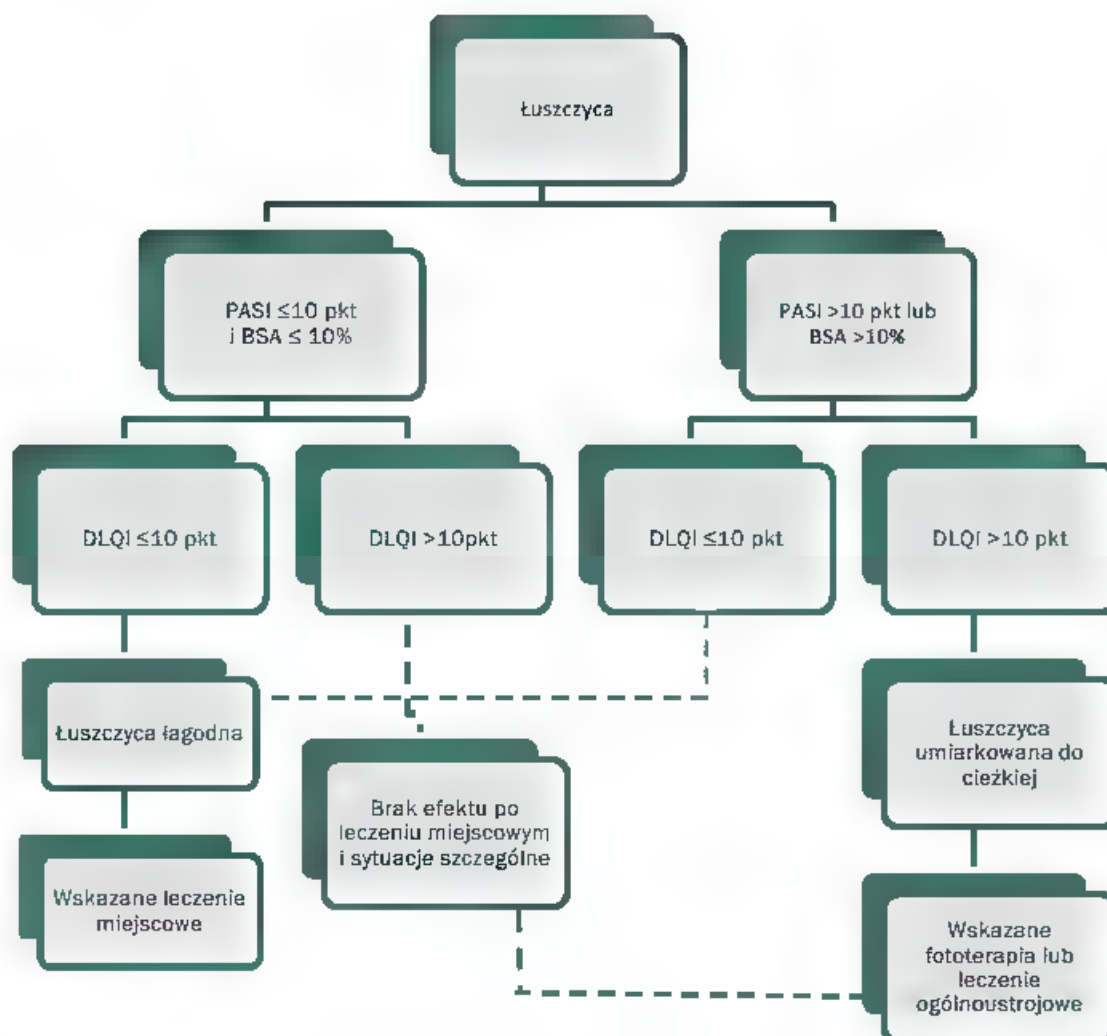


Diagram 2 Klasyfikacja ciężkości łuszczycy zwyczajnej [12]

Rozpoznanie różnicowe [18]

Przy rozpoznawaniu łuszczycy zwykłej należy wziąć pod uwagę takie jednostki chorobowe jak:

- Wyprysk łojotokowy – różni się większymi objawami wysiękowymi, zajęciem głównie okolic łojotokowych, przerzedzeniem włosów w obrębie skóry;
- *Pityriasis lichenoides chronica* (dawna nazwa: przyłuszczyca grudkowa) – różni się odmiennym umiejscowieniem (głównie na tułowie i wyprostnych częściach kończyn), rozszanym charakterem grudek, bez tendencji do skupiania się i zlewania;
- Liszaj płaski – różni się typowymi zazwyczaj zmianami w innym umiejscowieniu oraz obecnością świądu;
- Grzybica skóry gładkiej – różni się często obecnością pęcherzyków na obwodzie ognisk i świądem; szczególnie zmiany paznokciowe mogą wykazywać podobieństwo – rozstrzyga badanie mikrobiologiczne;

- Odmiana łuszczycopodobna podostrego toczenia rumieniowatego – różni się współistnieniem objawów toczenia, wybitną nadwrażliwością na światło słoneczne.

Rozpoznanie różnicowe łuszczycy krostkowej – zmiany uogólnione mogą wykazywać znaczne podobieństwo do nekrolizy naskórkowej *Lyella* oraz AGEP – krostkowej osutki wywołanej lekami; rozstrzyga obecność typowych wykwitów łuszczycowych lub wywiad do uprzednio istniejącej łuszczycy.

Zmiany umiejscowione na dłoniach i stopach – należy wziąć pod uwagę:

- Zmiany krostkowe dłoni i stóp mogą być związane z ogniskami zakaźnymi wewnątrzustrojowymi; przypadki te dobrze reagują na antybiotyki;
- Grzybica – rozstrzyga badanie mikologiczne;
- Wyprysk – różni się niewystępowaniem pierwotnych wykwitów krostkowych; pomocne jest badanie histologiczne oraz testy alergologiczne.

Rozstrzygające dla rozpoznania mniej typowych zmian łuszczycowych jest badanie histologiczne.

5.2.5 Leczenie

W ocenie przydatności różnych metod terapii w długotrwałym leczeniu łuszczycy istotnymi czynnikami mogącymi ograniczyć ich stosowanie jest spadająca efektywność w czasie, ryzyko poważnych, kumulujących się działań ubocznych, wygoda stosowania i wreszcie koszt leczenia. U większości chorych z lżejszymi postaciami łuszczycy, zajmującymi nie więcej niż 25% powierzchni skóry, wystarczające jest leczenie miejscowe. Wskazaniami do leczenia ogólnego w łuszczycy są: zmiany zajmujące ponad 25% powierzchni ciała, oporność zmian na leczenie miejscowe, przebieg choroby znacznie obciążający psychicznie chorego lub uniemożliwiający wykonywanie pracy zawodowej, łuszczycy krostkowa, łuszczycy stawowa, erythrodermia łuszczycowa. Leczenie ogólne obarczone jest zazwyczaj większym ryzykiem działań niepożądanych. [7]

Postępowanie w łuszczycy obejmuje leczenie: miejscowe, ogólne i fototerapię – w zależności od stopnia nasilenia zmian skórnych oraz przebiegu choroby i częstości nawrotów. 70% chorych na łuszczycę leczonych jest miejscowymi preparatami. [14]

Badania ankietowe pacjentów wykazują trudności z akceptacją leczenia miejscowego w szczególności preparatami kwasu salicylowego, dziegci i antraliny, ze względu na ich nieprzyjemny zapach, lepkość, wywoływanie podrażnienia skóry, brudzenie odzieży i czasochłonność terapii. Najlepiej tolerowanymi preparatami miejscowymi są pochodne witaminy D oraz kortykosteroidy miejscowe. [14]

Leczenie miejscowe

W leczeniu miejscowym stosuje się następujące preparaty:

- Preparaty kwasu salicylowego – są nieodłącznym narzędziem terapeutycznym w początkowym etapie leczenia, powodują bowiem usuwanie nadmiernej ilości łuski z powierzchni blaszek łuszcycowych, a przez to umożliwiają lepszą penetrację kolejnych preparatów leczniczych [8];
- Dziegcie – uzyskiwane podczas suchej destylacji węgla kamiennego, o mocnym i nielubianym przez pacjentów zapachu i brunatnym zabarwieniu są bardzo skutecznymi preparatami w drugim etapie leczenia zewnętrznego – redukcji [8];
- Pochodne ditranolu (antralina, cygnolina) – działają antyproliferacyjnie oraz modulują stan zapalny łuszczyca, indukując kaskadę wolnych rodników w skórze. [8]
- Pochodne witaminy D – stanowią jedną z najważniejszych grup preparatów stosowanych w leczeniu zewnętrznym łuszczyca. Działają antyproliferacyjnie, immunomodulująco i przeciwzapalnie [8].
- Kortykosteroidy – są najczęściej stosowaną grupą leków miejscowych w leczeniu ambulatoryjnym łuszczyca i ich skuteczność jest niepodważalna. Są dobrze tolerowane, nie przebarwiają skóry i odzieży, dają szybką poprawę. Najwyższą skuteczność osiąga się w krótkotrwałym leczeniu. Do silnie działających kortykosteroidów zaliczamy pirośluzan mometazonu i propionian flutykazonu. [14]

Podział miejscowych kortykosteroidów

Preparaty steroidowe można podzielić na kilka grup w zależności od siły ich działania. [24] Siła działania GKS stosowanych na powierzchnie skóry zależy od:

1. Właściwości fizykochemicznych zastosowanego preparatu, a przede wszystkim od:
 - a) powinowactwa receptorowego - w wyniku najnowszych badań udało się zsyntetyzować glikokortykosteroidy do leczenia

miejscowego o dużym powinowactwie do receptora, czyli silnym, wybiórczym i jednocześnie bezpiecznym działaniu.

- b) podłoża leku - rodzaj podłoża ma istotne znaczenie dla dyfuzji steroidu do warstwy rogowej skóry. Najlepiej przez skórę przenikają glikokortykosteroidy w maści, słabiej w kremie, najslabiej w postaciach płynnych (roztwór, lotion) i aerozole. [2]

2. Absorpcji leku z powierzchni skóry, która uwarunkowana jest:

a) miejscem aplikacji preparatu - penetracja leku przez naskórek jest różna, w zależności od miejsca aplikacji, co w dużej mierze wiąże się z grubością warstwy rogowej i obecnością mieszków włosowych. Najlepiej GKS wchłaniają się z: błon śluzowych, okolic krocza, fałdów skórnych, powiek.

b) stanem nawodnienia skóry - penetracja leku jest znacznie lepsza przez skórę dobrze nawodnioną, co wykorzystuje się praktycznie, stosując opatrunki okluzyjne. Należy pamiętać o lepszym wchłanianiu się leków u dzieci, ze względu na cienki naskórek i dobre nawodnienie skóry dziecka. [2]

W zależności od siły działania miejscowe GKS podzielono na 7 grup (klasyfikacja amerykańska, w której grupa I odpowiada najsilniejszym preparatom, a grupa VII – najslabszym) lub na 4 grupy (klasyfikacja europejska, w której najsilniejsze steroidy zakwalifikowano do grupy IV). Podziału tego dokonano na podstawie testu wazokonstrykcji naczyń (test „zblednięcia”), który polega na ocenie zblednięcia skóry po zastosowaniu danego preparatu kortykosteroidowego. [3]

Szczegółowe dane dotyczące obu klasyfikacji miejscowych GKS przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 3 Klasyfikacja europejska miejscowych kortykosteroidów w zależności od siły działania [3]

Klasyfikacja europejska miejscowych kortykosteroidów w zależności od siły działania	
IV. Bardzo silne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Propionian klobetazolu 0,05% ▪ Acetonid fluocinolonu 0,2% ▪ Halcynonid 0,1%

Klasyfikacja europejska miejscowych kortykosteroidów w zależności od siły działania

III. Silne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Furoinian mometazonu (dawna nazwa pirośluzan mometazonu) 0,1%</i> ▪ Dipropionian betametazonu 0,05% ▪ Acetonid triamcinolonu 0,1% ▪ Acetonid fluocinolonu 0,1% ▪ Amcynonid 0,1% ▪ Benzoesan betametazonu 0,25% ▪ Budezonid 0,025% ▪ Dezonid 0,05% ▪ Propionian flutykazonu 0,05%* ▪ Walerianian betametazonu 0,1 i 0,05%
II. Średnio silne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Benzoesan betametazonu 0,025% ▪ Dipropionian betametazonu 0,05% ▪ Piwalan flumetazonu 0,02%* ▪ Walerianian betametazonu 0,025% ▪ Acetonid triamcinolonu 0,04%
I. Słabe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hydrokortyzon 0,5 i 1,0% ▪ Octan hydrokortyzonu 1,0% ▪ Deksametazon 0,1 – 0,2% ▪ Metyloprednizolon 0,25% ▪ Acetonid fluocinolonu 0,0025%

*w ramach grupy, do której należy oceniana interwencja, refundowane opcje terapeutyczne zostały pogrubione

Tabela 4 Klasyfikacja amerykańska miejscowych kortykosteroidów w zależności od siły działania [1, 3]

Klasyfikacja amerykańska miejscowych kortykosteroidów w zależności od siły działania

Grupa	Nazwa	Stężenie (%)	Postać
I. Bardzo silne	▪ Propionian klobetazolu	0,05	Maść, krem, płyn, szampon, leczniczy, spray ^a , pianka ^a
	▪ <i>Dipropionian betametazonu</i>	0,05	Maść
	▪ Dioctan diflorazonu ^b	0,05	Maść, krem
	▪ <i>Halobetazol^b</i>	0,05	Krem, maść
	▪ Fluocynonid ^b	-	Krem
II. Silne	▪ <i>Dipropionian betametazonu</i>	0,05	Krem
	▪ Amcynonid ^b	0,1	Maść
	▪ <i>Halcynonid^b</i>	0,1	Krem, maść
	▪ Fluocynonid ^b	0,05	Krem, maść, żel

Klasyfikacja amerykańska miejscowych kortykosteroidów w zależności od siły działania			
Grupa	Nazwa	Stężenie (%)	Postać
	▪ Deoksymetazon ^b	0,05-0,25	Krem, żel, maść
III. Silne i o pośredniej sile działania	▪ Propionian flutykazonu ^a	0,005	Maść
	▪ Furoinian mometazonu (dawna nazwa pirośluzan mometazonu)	0,1	Maść
	▪ Acetonid triamcynolonu ^b	0,5	Krem, maść
	▪ Amcynonid ^b	0,1	Krem, maść, płyn
IV. O pośredniej sile działania	▪ Furoinian mometazonu (dawna nazwa pirośluzan mometazonu)	0,1	Krem
	▪ Fluocynolon	0,025	Maść, żel
	▪ Acetonid triamcynolonu ^c	0,1	Maść
	▪ Piwalan kłokortononu ^b	0,1	Krem
	▪ Walerianian betametazonu ^b	0,12	Pianka
	▪ Walerianian betametazonu ^b	0,1	Maść, krem, płyn
	▪ Maślanopropionian hydrokortyzonu ^b	0,1	Krem
	▪ Walerianian hydrokortyzonu ^b	0,2	Maść
V. O pośredniej sile działania i słabe	▪ Propionian flutykazonu	0,05	Krem
	▪ Maślan hydrokortyzonu	0,1	Maść, krem, płyn, emulsja
	▪ Walerianian hydrokortyzonu ^b	0,2	Krem
	▪ Fluradrenolid ^b	0,05	Krem, płyn
Grupa VI. Słabe	▪ Dezonid	0,1	Krem
	▪ Dezonid ^b	0,05	Krem, maść
	▪ Aikłometazon	0,05	Krem, maść
	▪ Walerianian betametazonu ^b	0,01	Krem
Grupa VII. Słabe	▪ Aceponian metyloprednizolonu	0,1	Maść, krem, emulsja
	▪ Flumetazon ^c	0,02	Maść, krem, płyn
	▪ Prednizolon	0,5	Krem
	▪ Octan hydrokortyzonu	0,5; 1,0	Maść, krem

^a w ramach grupy, do której należy oceniana interwencja, refundowane opcje terapeutyczne zostały pogrubione; a - postać leku niedostępna w Polsce; b - lek niedostępny w Polsce; c - w Polsce tylko w preparatach złożonych.

Należy zaznaczyć iż w podziale europejskim zakwalifikowanie danego GKS ze względu na siłę działania nie wskazuje na postać leku (maść, krem, lotion).

Rodzaj podłoża oraz sposób aplikacji kortykosteroidów

Siła działania kortykosteroidu zależy także od zastosowanego podłoża. Równoważność chemiczna (stężenie substancji czynnej) nie zawsze odpowiada równoważności terapeutycznej (skuteczności klinicznej). [35] Na przykład mometazon w zależności od podłoża zaliczany jest do różnych grup terapeutycznych. Furoinian mometazonu w postaci 0,1% kremu należy do grupy IV, a w postaci 0,1% maści - do grupy II, która charakteryzuje się większą aktywnością.

Rodzaj zastosowanego podłoża warunkuje zdolność do pokonania bariery, jaką stanowi skóra lub błony śluzowe oraz decyduje o dostarczeniu leku do receptora. [3]

Z kolei charakter zmian skórnych warunkuje dobór odpowiedniej postaci leku steroidowego. W dermatozach przebiegających ostro, sączących preferowane są: roztwory, aerozole, kremy. W leczeniu zmian przewlekłych, suchych, z hiperkeratozą bądź lichenifikacją wybierane są maści. Formą leku szczególnie polecaną do stosowania u dzieci jest emulsja. Zmiany zlokalizowane na owłosionej skórze głowy są najczęściej leczone roztworami lub lotionami. [2]

Należy jednocześnie podkreślić, że stosowane obecnie podłoża wpływają dodatkowo na poprawę tolerancji miejscowych preparatów steroidowych oraz na ich właściwości kosmetyczne. Nawilżają i natłuszczają skórę. Umożliwiają odbudowę płaszcza hydrolipidowego oraz uszczelnienie bariery naskórkowej, a dzięki wyeliminowaniu niektórych składników, na przykład białego wosku pszczelego, cechują się znacznie mniejszym potencjałem działania drażniącego i alergizującego niż te stosowane w przeszłości. [3]

Omawiając sposób aplikacji preparatów GKS należy wziąć pod uwagę:

- częstość ich nakładania;
- zastosowanie opatrunków okluzyjnych (zwiększają wchłanianie steroidów);
- częstość iniekcji doogniskowych.

Metody leczenia miejscowymi GKS [2, 3]

Terapia steroidami o działaniu miejscowym może być prowadzona według kilku schematów postępowania:

- Klasyczna terapia ciągła polega na stosowaniu początkowo silnego steroidu, a następnie zastąpienia go słabszym preparatem;
- Terapia przerywana: stosowanie w pierwszym etapie leku steroidowego, a następnie preparatu obojętnego, zawierającego jedynie podłoże wcześniej stosowanego leku. Terapia przerywana stosowana jest w wielu modyfikacjach:

- **naprzemienna:** polega na stosowaniu GKS naprzemiennie (co drugi dzień) z obojętną bazą (jeden dzień GKS, drugi baza). Jest to skuteczna metoda pozwalająca na uzyskanie długotrwałej remisji przy równoczesnym zwiększeniu bezpieczeństwa leczenia, która umożliwi także zredukowanie całkowitej dawki steroidów;
- **trzydniowa:** aplikacja GKS przez 3 dni, a przez kolejne 3 – bazy;
- **weekendowa:** GKS dwa razy w tygodniu (np. w weekendy), a w pozostałe dni baza;
- **pulsowa:** GKS trzy razy na tydzień, a w pozostałe dni baza.

Terapia sterydami powinna być zakończona w chwili uzyskania poprawy klinicznej. Za bezpieczny okres leczenia steroidami o średniej sile działania uznaje się u dorosłych 12 tygodni, a u dzieci – 4 tygodnie. Nigdy nie stosujemy sterydów o miejscowym działaniu profilaktycznie.

Algorytm leczenia miejscowego w łuszczycy znajduje się w załączniku: 12.6.

Fototerapia

Ustępowanie objawów łuszczycy pod wpływem promieni słonecznych znane jest od dawna, jednak, kontrolowaną terapię można prowadzić tylko przy zastosowaniu sztucznych źródeł promieniowania nadfioletowego. Naświetlania UVB 311 uznane są za najbezpieczniejszą fototerapię łuszczycy. Hamujące działanie UVB na syntezę DNA stanowi podstawę działania terapeutycznego w leczeniu łuszczycy. Prowadzi do redukcji komórek proliferujących w warstwie podstawnej naskórka oraz redukcji całkowitej liczby komórek w nadmiernie proliferującym naskórku. [14]

Leczenie ogólne

Z leczeniem ogólnym łuszczycy wkracza się bądź w ciężkich jej postaciach, bądź w każdej postaci odpornej na leczenie miejscowe i fototerapię.

Do leczenia ogólnego zaliczane jest leczenie:

- **Retinoidami** – syntetycznymi analogami witaminy A, które biorą udział w normalizacji procesów rogowacenia naskórka [8];
- **Metotreksatem** – który znalazł zastosowanie w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy, głównie stawowej. W leczeniu łuszczycy preferuje się doustne lub domięśniowe podawanie MTX w małych dawkach raz w tygodniu [8];
- **Cyklosporyna A – CSA** – przynosi znaczną redukcję zmian łuszczycowych, jednak po odstawieniu leku dochodzi zazwyczaj do szybkiego nawrotu choroby. Podczas leczenia obowiązuje monitorowanie czynności nerek, i obrazu krwi [8];

- Takrolimusem – FK 506 – bywa stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy odpornej na inne metody leczenia [8];
- Leczenie biologiczne – inhibitory czynnika martwicy nowotworu α , cytokininy odpowiedzialnej za pobudzenie neutrofilii komórek dendrytycznych i makrofagów (etanercept, infliksymab, adalimumab) oraz leki blokujące szlak interleukiny 12/23 i hamujące w ten sposób dojrzewanie dziewiczych limfocytów w limfocyty Th17 (ustekinumab). [13]

5.2.6 Rokowanie

Łuszczycyca jest chorobą, która rzadko bezpośrednio zagraża życiu, jednak niejednokrotnie może doprowadzić do kalectwa fizycznego, a poprzez ogromny balast psychiczny do znacznego obniżenia komfortu życia pacjentów. [8]

5.3 Atopowe zapalenie skóry (AZS)

5.3.1 Definicja

ICD-10: L20 – Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła, nawrotowa, zapalna choroba skóry, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechującą się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze. [1]

5.3.2 Etiologia i patogenez

Etiologia i patogenez AZS są niewyjaśnione. Patofizjologia AZS jest wynikiem interakcji między genami odpowiedzialnymi za wrodzoną podatność, środowiskiem osobniczym, czynnikami zakaźnymi, zaburzeniami funkcjonowania bariery skórnej i odpowiedzią immunologiczną. Dla reakcji zapalnej skóry u chorych na AZS charakterystyczna jest aktywacja limfocytów T, komórek dendrytycznych, makrofagów, keratynocytów, mastocytów oraz eozynofiliów. [1]

Czynniki genetyczne prawdopodobnie odgrywają kluczową rolę w patogenezie AZS, a dziedziczenie jest wielogenowe. Istnieje silny związek między atopią u rodziców (zwłaszcza AZS), a wystąpieniem i ciężkością wczesnego AZS u dzieci. AZS występuje 2-krotnie częściej u dzieci obojga rodziców z atopią, w porównywaniu z dziećmi, których rodzice nie mają atopii w wywiadzie. [1]

Charakterystycznym zjawiskiem dla atopowego zapalenia skóry jest zaburzenie równowagi pomiędzy limfocytami T_H1 i T_H2 . W fazie przewlekłej występuje przewaga limfocytów T_H1 , które wytwarzają INF- γ , TNF- α , IL-2 oraz szereg innych cytokin prozapalnych, odpowiedzialnych za przewlekłe zmiany zapalne o charakterze wyprysku. [22] Mechanizmy nieimmunologiczne AZS dotyczą zaburzeń procesów biochemicznych w naskórku. Dochodzi do zaburzeń w metabolizmie nienasyconych kwasów tłuszczowych. W wyniku zmniejszenia aktywności delta-6-desaturazy zahamowaniu ulega przemiana kwasu linolenowego do kwasu γ -linolenowego. Skutkiem tego są zaburzenia podziałów komórkowych w naskórku, co prowadzi do znacznej suchości skóry i zwiększenia jej wrażliwości na działanie zewnętrznych czynników drażniących. Dodatkowo stwierdza się wpływ filagryny – białka występującego w komórkach warstwy rogowej naskórka. Filagryna jest prekursorem wolnych kwasów tłuszczowych oraz pyrrolidonowego kwasu karboksylowego. Kwasy te wchodziły w skład naturalnego czynnika nawilżającego, odpowiedzialnego za prawidłowe nawilżenie naskórka. [22]

Czynniki nasilające AZS:

- Nagła zmiana temperatury otoczenia;
- Mała wilgotność powietrza (zwłaszcza w zimie);
- Częste mycie;
- Kontakt z czynnikami drażniącymi np. wełną, środkami czystości, kosmetykami, niektórymi mydłami i detergentami;
- Alergia kontaktowa np. na wełnę owczą, lanolinę, leki stosowane miejscowo;
- Ekspozycja na alergeny wziewne, np. roztocze, pyłki roślin, sierść zwierząt, zarodniki pleśni;
- Zakażenie skóry, zwłaszcza gronkowcem złocistym;
- Pokarmy np. jaja kurze, orzechy ziemne, mleko krowie, ryby, soja, pieczywo pszenne;
- Stres emocjonalny [1].

5.3.3 Obraz kliniczny

Podstawowym objawem jest świąd skóry, zwykle nasilający się wieczorem i w nocy. [1]

Zmiany w atopowym zapaleniu skóry mają charakter wypryskowy ze znaczną tendencją do lichenizacji. W różnych okresach wiekowych u tego samego pacjenta zmiany skórne mają odmienną lokalizację, a nawet inny obraz kliniczny. W związku z tym w przebiegu atopowego zapalenia skóry można wyróżnić 3 fazy. Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

Tabela 5 Fazy w przebiegu AZS [24]

Typ faszycy	Omówienie
I okres, niemowlęcy – do 2. roku życia.	Klinicznie często przebieg ostry, zmiany wysiękowe, umiejscowienie z predylekcją do twarzy i głowy. Przewaga czynników pokarmowych. Ryzyko rozwoju astmy w tym okresie.
II okres, późnego dzieciństwa – do ok. 12. roku życia.	W części przypadków samoistna remisja. Już w 3.-5. roku życia rozwój alergii na alergeny powietrzno pochodne. Rozwój alergicznego nieżytu nosa i astmy.
III okres, młodzieńczy i wieku dorosłego	U dzieci najczęściej zmiany ogniskowe zlokalizowane z lichenizacją. U dorosłych zmiany raczej o charakterze grudkowo-wypryskowym.

5.3.4 Rozpoznanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie przewlekłego i nawrotowego charakteru zmian skórnych o typowej lokalizacji, współistnieniu świądu i atopii w

wywiadzie osobniczym lub rodzinnym. [1] Wyżej wymienione to tzn. “kryteria większe” wg *Hanifina i Rajka*. Dodatkowo, do postawienia diagnoz ważne jest stwierdzenie występowania co najmniej 3 z licznych objawów mniejszych, które przedstawione zostały poniżej. [23]

Tabela 6 Kryteria większe i kryteria mniejsze atopowego zapalenia skóry wg *Hanifina i Rajka* [23]

Kryteria większe	Kryteria mniejsze	
Świąd	Suchość skóry	Rybia łuska
Przewlekły i nawrotowy przebieg	Natychmiastowe reakcje skórne	Podwyższony poziom IgE
Charakterystyczna morfologia zmian i ich lokalizacja	Wczesny wiek wystąpienia zmian	Skłonność do nawrotowych zakażeń skóry
Osobniczy lub rodzinny wywiad atopowy	Nieswoisty wyprysk rąk i/lub stóp	Wyprysk sutków
	Zapalenie czerwień warg	Nawrotowe zapalenia spojówek
	Fald Dennie-Morgana	Stożek rogówki
	Zaćma	Zacienienie wokół oczu
	Lupież biały	Fald szyjny
	Świąd po spoceniu	Nietolerancja pokarmów
	Nietolerancja wełny	Zaostrzenie po zdenerwowaniu
	Biały dermatografizm	Rumień twarzy
	Akcentacja mieszków włosowych	

Dodatkowo można wykonać badania pomocnicze, wśród których wyróżnia się:

- Badania laboratoryjne – nie wykonuje się ich rutynowo, ponieważ ich wyniki są nieswoiste. Można jednak zbadać: eozynofilie krwi obwodowej oraz stężenie IgE w surowicy (zwiększone u ~80% chorych);
- Testy skórne lub oznaczenie swoistych IgE przeciwko alergenom pokarmowym i wziewnym – dodatnie wyniki zwiększają prawdopodobieństwo rozpoznania AZS, ale unikanie ekspozycji na określone alergeny zwykle nie wpływa na przebieg choroby;
- Próby prowokacyjne z alergenami pokarmowymi – pozwalają zidentyfikować alergeny wywołujące zaostrzenia;
- Biopsja skóry – może być pomocna w przypadkach wątpliwych, w celu wykluczenia innych objawów choroby, zwłaszcza u dorosłych. [1]

Kryteria rozpoznania

Przebieg AZS pod względem ciężkości dzieli się na:

- Łagodny;
- Średni;
- Ciężki

Obiektywna i precyzyjna ocena objawów podmiotowych, jak i przedmiotowych oraz rozległości stanu zapalnego skóry u chorych na AZS stanowi zwykle duży problem dla lekarzy klinicystów. Bywa również szczególnie trudnym zadaniem w przypadku wszelkich badań naukowych, gdzie do prawidłowego wnioskowania ocena wspomnianych parametrów musi być właściwa. [24]

W ustaleniu ciężkości stosowane są różne wskaźniki oceny nasilenia i rozległości zmian skórnych, jak i nasilenia objawów subiektywnych: SCORAD (ang. *Severity Scoring of Atopic Dermatitis*), EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) i W-AZS. [23, 38, 39]

- Skala SCORAD (ang. *Severity Scoring of Atopic Dermatitis*): wartość SCORAD zależy w dużym stopniu od nasilenia objawów w jednej lokalizacji oraz nasileniu świądu i bezsenności, więc jest przydatny przede wszystkim w przypadkach o ciężkim przebiegu, ocenianym w krótkim okresie, np. 1-2 tygodniowych. Metoda ta ocenia tzw. okolice reprezentatywne dla danego wykwitu skórno, które przy kolejnych badaniach mogą ulec zmianie. Brak jest oceny dla całej powierzchni skóry ciała pod względem nasilenia stanu zapalnego oraz zróżnicowania poszczególnych wykwitów, z określeniem charakterystyki w zakresie stanu zapalnego. Szczegółowy opis skali zamieszczono w załączniku 12.10.
- Wskaźnik EASI (ang. *Eczema Area and Severity Index*) – rekomendowany do stosowania przez lekarzy praktyków i przydatny do oceny działania leków zewnętrznych i ogólnych [24]. Powierzchnie skóry pacjenta podobnie jak w innych schematach dzieli się regułą dziewiątek, natomiast nasilenie stanu zapalnego skóry ocenia się, uwzględniając 4 typy wykwitów: rumień, pęcherzyki, nadżerki oraz lichenizację, stosując skalę od 0 do 3. Powyższe wyniki przelicza się następnie według wzoru przedstawionego w załączniku 12.11 uwzględniając wagi w zależności od ocenianej okolicy ciała (głowa/szyja – 0,1; tułów – 0,3 kończyny górne – 0,2, kończyny dolne – 0,4).
- Wskaźnik W-AZS jest bardzo precyzyjny, ale dość złożony. Jest szczególnie przydatny w badaniach naukowych, przy porównaniu grup chorych lub indywidualnego przebiegu choroby w różnych odstępach czasowych, zarówno kilkutydniowych, jak i 3–5-letnich. W odniesieniu do objawów podmiotowych ocenie poddaje się świąd skóry z uwzględnieniem rozległości, częstotliwości i nasilenia oraz zaburzenia snu. W zależności od nasilenia dolegliwości świądowych chory może uzyskać od 0 do 22 pkt. Z kolei zaburzenia snu oceniane są w skali od 0 do 12 pkt. Zatem

globalnie w zakresie objawów podmiotowych pacjent może uzyskać od 0 do 34 pkt. Ocena przedmiotowa obejmuje określenie rozległości i nasilenia stanu zapalnego skóry. Rozległość zmian skórnych określa się za pomocą reguły dziewiątek, badając całą powierzchnię skóry i dzieląc ją na 12 okolic. Stopień zajęcia poszczególnych okolic ciała przez proces chorobowy określa się odsetkowo. Za 1 pkt przyjmuje się zajęcie 1-10% danej okolicy, za 2 pkt – 11-30%, natomiast za 3 pkt – 31-100%. Zastosowany mnożnik 1 odpowiada 4,5%, mnożnik 2 – 9%, a 4 – 18% całej powierzchni ciała pacjenta. W ten sposób uzyskuje się punktowy wskaźnik rozległości zmian skórnych. Z kolei stopień nasilenia stanu zapalnego skóry określa się poprzez punktową ocenę następujących wykwitów skórnych: rumień/ grudki obrzękowe, pęcherzyki/nadżerki, strupy/złuszczenie oraz lichenizacja/ przebarwienia. Wykwity te opisuje się w skali 4-stopniowej, przyjmując: 0 – bez zmian/brak, 1 – słabe nasilenie, 2 – średnie nasilenie i 3 – znaczne nasilenie. Poszczególne wykwity skórne w różnym stopniu odzwierciedlają nasilenie procesu zapalnego i dlatego stosuje się odmienne mnożniki, tzn. w przypadku rumienia, grudek obrzękowych i pęcherzyków/nadżerek charakterystycznych dla ostrego stanu zapalnego skóry – mnożnik 3, natomiast mnożnik 2 przy ocenie strupów/złuszczenia (przewlekły stan zapalny). Następnie sumuje się liczbę punktów uzyskanych dla określanych wykwitów i uzyskuje wykładnik nasilenia stanu zapalnego skóry danej okolicy ciała. Wynik ten mnożymy przez punkty określające stopień zajęcia danej okolicy przez proces zapalny i dzielimy przez 10. Wartości punktowe dla poszczególnych okolic następnie sumujemy, uzyskując globalną wartość punktową rozległości i nasilenia stanu zapalnego skóry chorego na AZS. Następnie, sumując punkty uzyskane dla badania podmiotowego (I) podmiotowego przedmiotowego (II), otrzymujemy globalną wartość wskaźnika W-AZS, która maksymalnie może wynosić 178 pkt. Szczegółowy opis wskaźnika W-AZS zamieszczono w załączniku 12.12.

Rozpoznanie różnicowe

Rozpoznanie różnicowe u chorych dorosłych obejmuje:

- Kontaktowe zapalenie skóry;
- Wyprysk łojotokowy – miernie swędzące ogniska rumieniowe i złuszczone na owłosionej skórze głowy, twarzy i górnej części klatki piersiowej w tzw. rynnie łojotokowej;
- Wyprysk potnicowy – silny świąd rąk i stop, z licznymi małymi pęcherzykami;
- Wyprysk pianażkowy – silnie swędzące, okrągłe ogniska rumieniowe o średnicy 2-10 cm, z grudkami i złuszczeniem naskórka, zlokalizowane na tułowiu i kończynach dolnych;

- Osutki polekowe;
- Łuszczycę;
- Zapalenie skóry w przebiegu zakażenia HIV;
- Ziarniniaka grzybiastego;
- Zakażenie grzybicze skóry. [1]

Przy rozpoznaniu różnicowym u dzieci należy wziąć pod uwagę takie jednostki chorobowe jak:

- Nadkażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe;
- Łojotokowe zapalenia skóry;
- Gonodermatozy;
- Zespół hiper-IgE. [25]

5.3.5 Leczenie

Większość przypadków AZS przebiega łagodnie oraz może być skutecznie leczone emolientami i standardową terapią miejscową. Podstawą terapii tej choroby jest przywrócenie odpowiedniego nawilżenia i natłuszczenia. Codzienne kąpiele w letniej wodzie i stosowanie emolientów zapewniają właściwe nawodnienie naskórka i zapobiegają jego pękaniu. [27]

Podobnie jak w przypadku łuszczycy [Rozdział 5.2.5] leczenie odbywa się: miejscowo lub ogólnie.

Leczenie miejscowe

W leczeniu miejscowym stosuje się następujące preparaty:

- Pielęgnacja skóry – leczenie miejscowe uzależnione powinno być od stanu skóry. Właściwa pielęgnacja powinna uwzględniać stosowanie kosmetyków hipoalergicznym, w postaci mydeł, kremów i zawieszin, które w swoim składzie zawierają emolienty, działające nawilżająco, a jednocześnie zmiękczająco [26];
- Glikokortykosteroidy – podstawowym jednak elementem leczenia miejscowego jest stosowanie na skórę chorobowo zmienioną preparatów zawierających kortykosteroidy. [26] Oprócz działania przeciwzapalnego, antyproliferacyjnego i immunosupresyjnego posiadają także pewne działanie przeciwsłoneczne. [23] Szczegółowy podział GKS i sposób ich aplikowania opisano w rozdziale 5.2.5;
- Miejscowe inhibitory kalcyneuryny – takrolimus (krem) i pimekrolimus (krem) hamują aktywację limfocytów T i uwalnianie cytokin zapalnych. [27]

Leczenie ogólne

Leczenie ogólne w AZS obejmuje:

- Leczenie przeciwdrobnoustrojowe – wskazane w przypadku rozległego zakażenia bakteryjnego skóry; [1]
- Leki antyhistaminowe – znajdują zastosowanie ze względu na swoje działanie przeciwświądowe. Obecnie stosuje się przede wszystkim leki II generacji, które cechują się dobrą wchłanialnością i długim okresem działania; [26]
- Glikokortykosteroidy doustne – skuteczne w krótkotrwałym leczeniu zaostrzenia AZS w celu szybkiego uzyskania poprawy; [1]
- Cyklosporyna A – działa wybiórczo na wczesną fazę aktywacji limfocytów T, powodując zahamowanie ekspresji genów dla niektórych cytokin, ponadto hamuje reakcję pomiędzy komórkami prezentującymi antygen, a limfocytami, co wpływa na biosyntezę i wydzielanie IL-1. [26]
- Inne: INF- γ (dane dotyczące skuteczności są ograniczone); antymetabolity (dane o skuteczności są sprzeczne); immunoglobuliny dożyłne (dane o skuteczności są sprzeczne); leki przeciwleukotrienowe (nie ma wystarczających danych uzasadniających ich stosowanie). [1]

Fototerapia

U większości pacjentów z atopowym zapaleniem skóry obserwuje się zmniejszenie nasilenia zmian skórnych w okresie letnim. U podłoża tego zjawiska leży immunosupresyjne działanie promieniowania słonecznego na układ immunologiczny skóry. [23] Fototerapia stanowi standardowe leczenie drugiego wyboru u dorosłych chorych na AZS. Stosuje się następujące formy fototerapii: UVB, wąskopasmowe UVB, UVA i UVA-1, PUVA oraz Balneo-PUVA. U dzieci fototerapię można stosować po 12 r.ż., wyjątkowo w młodszym wieku. [1]

5.3.6 Rokowanie

Przebiegu AZS nie można przewidzieć. U 40-60% dzieci objawy zanikają przed 5. r.ż. W wieku młodzieńczym objawy ustępują u ~20% chorych z wypryskiem, a u ~60% są znacznie łagodniejsze, chociaż u >50% chorych wyprysk może nawrócić. U ~50% dzieci z wypryskiem rozwija się później alergiczny nieżyt nosa lub astma. [1]

Niekorzystne czynniki rokownicze:

- Wczesny początek objawów i rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie;
- Współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub astma;
- Wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym;
- Stale sucha i swędząca skóra u dorosłych. [1]

5.4 Kontaktowe zapalenie skóry

5.4.1 Definicja

ICD10 L23-Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry; L24-Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia, L25 Nieokreślone kontaktowe zapalenie skóry

Kontaktowe zapalenie skóry (KZS) jest miejscową skórną reakcją nadwrażliwości w wyniku bezpośredniego kontaktu z substancjami chemicznymi o małej masie cząsteczkowej lub z substancjami drażniącymi. [1]

5.4.2 Etiologia i patogenezą

Etiologia i patogenezą w zależności od rodzaju KZS została przedstawiona w tabeli poniżej. [1]

Tabela 7 Etiologia i patogenezą KZS

	Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (AKZS)	Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia:	Fotoalergiczne lub fototoksyczne kontaktowe zapalenie skóry
Etiologia	Do głównych przyczyn AKZS należą: nikiel (biżuteria, wykończenia odzieży), chrom, kobalt, formaldehyd, substancje zapachowe, balsam peruwiański (perfumy), konserwanty, rękawiczki lateksowe, leki, barwniki, kałafonia (kleje, papier), lanolina (kremy), monomery akrylu (cement ortopedyczny)	Powstaje w wyniku kontaktu skóry ze stężoną substancją drażniącą albo w wyniku przewlekłego działania mniej stężonej substancji powodującej wysuszenie skóry i uszkodzenie warstwy rogowej naskórka. Do substancji drażniących należą: mydła i detergenty, alkohole i środki odkażające, kwasy i tlenki, oleje techniczne, żywice, kleje, itp.	Przyczyny fototoksycznego KZS to np. Dzięgieć, furokumaryny, czerwień bengalska, NSLPZ, pochodne kwasu propionowego (np. ibuprofen). Przyczyny fotoalergicznego KZS to np. Kosmetyki z filtrem UV, substancje zapachowe, środki odkażające, leki przeciwczyrbyczne.
Patogeneza	Substancje o małej masie cząsteczkowej czyli hapteny przedostają się przez warstwę rogową naskórka i łączą się kowalencyjnie z większą cząsteczką, tworząc antygen pochłaniany przez komórki Langerhansa, które przenoszą go do regionalnych węzłów chłonnych, gdzie prezentują antygen limfocytom T pomocniczym. Przy kolejnym zetknięciu z hapteny ponownie tworzy się kompleks prezentowany swoistym limfocytom T, które proliferują, wydzielają cytokiny, po czym w ciągu 48h rozwija się zapalenie.	Bezpośredni kontakt drażniącej substancji chemicznej ze skórą powoduje uszkodzenie warstwy rogowej naskórka. Mechanizmy komórkowe KZS z podrażnienia nie są dokładnie poznane, ale prawdopodobnie główną rolę odgrywa uszkodzenie keratynocytów, które wydzielają cytokiny i czynniki chemotaktyczne rozpoczynające reakcje zapalną.	Mechanizm jest podobny jak w AKZS albo KZS z podrażnienia, ale wymaga modyfikacji haptenu albo substancji drażniącej przez promienie ultrafioletowe.

5.4.3 Obraz kliniczny

Mimo, iż patogeneza jest zależna od rodzaju KZS to obraz kliniczny może być taki sam, a wśród podstawowych objawów wymienia się:

- Świąd;
- Rumień i pęcherzyki ze złuszczeniem naskórka.

W przewlekłym KZS mogą wystąpić grudki na podłożu rumieniowym, często bez pęcherzyków, naskórek jest suchy i łuszczy się. Charakterystyczna jest lichenizacja. [1]

5.4.4 Rozpoznanie

Kryteria rozpoznania

KZS rozpoznaje się na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego. W wybranych przypadkach alergicznego KZS pomocne jest wykonanie testu płatkowego z podejrzanym alergenem.

W badaniu podmiotowym należy zwrócić uwagę na czas pojawienia się pierwszych objawów i ich związek z wykonywanym zawodem, pracami domowymi, hobby. Objawy alergicznego, fotoalergicznego i fototoksycznego KZS pojawiają się zwykle po upływie 24-48 h od ekspozycji, natomiast KZS z podrażnienia może rozwinąć się nawet po kilku tygodniach albo miesiącach powtarzanego narażenia na słaby czynnik drażniący. [1]

Rozpoznanie różnicowe

W rozpoznaniu różnicowym AKZS i KZS z podrażnienia należy wziąć pod uwagę:

- AZS;
- Wyprysk pieniążkowaty;
- Wyprysk potnicowy;
- Wyprysk łojotokowy;
- Grzybice stóp;
- Łuszczyce;
- Liszajec;
- Trądzik różowaty;
- Wyprzenia;
- Świerzb;
- Łupież rumieniowy;
- Zespół hiper-IgE;
- Przewlekłe choroby ziarniniakowe.

W rozpoznaniu różnicowym fotoalergicznego i fototoksycznego KZS należy wziąć pod uwagę:

- Toczeń rumieniowaty układowy;
- Porfiria skórna późna;
- Wielopostaciowa osutka świetlna;
- Fototoksyczne osutki polekowe.

5.4.5 Leczenie

W leczeniu zasadnicze znaczenie ma wyeliminowanie kontaktu z alergenem lub czynnikiem drażniącym.

- Glikokortykosteroidy miejscowe stanowią podstawę leczenia przeciwzapalnego KZS;
- Okłady ściągające stosuje się w ostrym zapaleniu z pęcherzykami i wysiękiem;
- Środki nawilżające stosuje się w przewlekłym zapaleniu i lichenizacji.
- Leki przeciwhistaminowe doustnie lub leki przeciwświądowe miejscowo stosuje się w celu opanowania świądu;
- Fototerapię UVA lub UVB rozważa się u chorych, u których inne sposoby leczenia okazały się nieskuteczne lub są przeciwwskazane;
- Preparaty zawierające filtry promieniowania UVA i UVB stosuje się w fotoalergicznym lub fototoksycznym KZS. [1, 29, 32]

5.4.6 Rokowania

Tylko u 30-50% chorych zapalenie skóry znacznie się zmniejsza lub ustępuje całkowicie po zaprzestaniu narażenia na alergen lub czynnik drażniący. Przewlekłe zapalenie i zmiany na rękach wiążą się z gorszym rokowaniem. [1]

5.5 Przegląd wskaźników epidemiologicznych dla wnioskowanego wskazania

Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania wszelkich stanów zapalnych skóry wymienionych powyżej są mocno zróżnicowane m.in. z uwagi na rozległy obszar terapeutyczny, w którym występują.

W wyniku przeglądu literatury naukowej nie odnaleziono współczynników zapadalności (zachorowalności), chorobowości (rozpowszechnienia), ani umieralności odnoszących się bezpośrednio do zdefiniowanej polskiej populacji docelowej, czyli pacjentów z wszelkimi stanami zapalnymi i świądem skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami (GKS).

W związku z powyższym, analizowano zidentyfikowane publikacje pod kątem poszczególnych stanów zapalnych wskazanych w ChPL produktu leczniczego *Momecutan*[®] (maść, 1 mg/g, 50 g) [4] tj. łuszczycy, atopowego zapalenia skóry oraz kontaktowego zapalenie skóry z podrażnienia lub alergicznego zapalenie skóry.

Łuszczycyca (ang. *psoriasis*)

Łuszczycyca jest przewlekłą, mediowaną przez układ immunologiczny, zapalną oraz nawrotową chorobą skóry. Częstość jej występowania różni się w zależności od szerokości geograficznej, przynależności rasowej czy etnicznej i dotyczy około 2% populacji ogólnej na świecie, 1-3% populacji Europy oraz Stanów Zjednoczonych. [93, 94]

Łuszczycyca częściej dotyczy osób rasy białej. Nie stwierdzono różnic w częstości jej występowania w zależności od płci. Łuszczycyca, obok atopowego zapalenia skóry, należy do najczęstszych schorzeń dermatologicznych. [91, 13, 93, 94] Rozwój choroby w dużej mierze zależy od czynników genetycznych, immunologicznych oraz środowiskowych. [94]

Szacuje się, że w Polsce choroba ta dotyka 1-3% populacji, czyli dotyczy około 1 mln osób. [13, 93, 94, 95, 96] Na podstawie danych z NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem L40 wynosi 59 045 osób w 2012 r., 62 148 w 2013 r., 63 290 w 2014 r. i w półroczu 2015 r. 39 400 pacjentów. [95] Częstość występowania postaci umiarkowanych i ciężkich tej choroby w populacji polskiej to około 1- 1,5%, natomiast zapadalność na łuszczycę szacuje się na 1000-1500 przypadków rocznie. [95, 96]

Krajowy Zespół Ekspertów ds. Dermatologii wskazuje, że chorzy na łuszczycę stanowią w Polsce 1,5% populacji ogólnej. [92]

Tabela 8 Polskie dane epidemiologiczne - łuszczycyca

Źródło danych	Częstość występowania łuszczycy w Polsce (chorobowość) lub liczba osób z łuszczycą w Polsce
Szepliatowski 2014 (wytyczne PTD 2014) [13], Neneman-Hirsch 2011, [93], Neneman 2009 [94], AOTMIT 79/2015 [95], AOTMIT 18/2015 [96]	1-3% (średnia: 2%) około 1 mln osób
Krajowy Zespół Ekspertów ds. Dermatologii [92]	1,5%
Zimmermann-Górska 2014 [91]	2%
Dane NFZ na podstawie AOTMIT 79/2015 [95]	Liczba osób z rozpoznaniem L40 wynosi: <ul style="list-style-type: none"> • 59 045 osób w 2012 r., • 62 148 w 2013 r., • 63 290 w 2014 r.

Na podstawie zidentyfikowanych polskich danych epidemiologicznych można jednoznacznie stwierdzić, że rozpowszechnienie łuszczycy w populacji ogólnej

ocenia się na około 2%, podczas gdy zapadalność na łuszczycę szacuje się na 1000-1500 przypadków rocznie. [95, 96]

W poniższej tabeli przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji pacjentów z łuszczycą w Polsce w oparciu o dostępne badania epidemiologiczne.

Tabela 9 Kalkulacja populacji pacjentów z łuszczycą

Parametr	2016	2017	2018	Źródła danych	
Liczba osób w Polsce powyżej 6 r.ż.	36 154 997	36 150 025	36 136 466	GUS [106]	
Chorobowość na łuszczycę w Polsce (populacja ogółem)	1-3% (średnia: 2%)			[13], [93], [94], [95], [96], [91]	
Liczba osób z łuszczycą w Polsce	średnia	723 100	723 001	722 729	Kalkulacja [^]
	min	361 550	361 500	361 365	
	max	1 084 650	1 084 501	1 084 094	

[^] szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik NUEVO_BIA_Momecutan.xlsm, arkusz „Populacja”)

Wyprysk (ang. eczema)

Wyprysk to choroba skóry o nieinfekcyjnym podłożu zapalnym (alergicznym lub niealergicznym) polegająca na zapaleniu jej wierzchnich warstw (naskórek i warstwa brodawkowata skóry właściwej).

Według Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) wyprysk dzieli się na:

- L20 Atopowe zapalenie skóry;
- L21 Łojotokowe zapalenie skóry;
- L22 Pieluszkowe (serwetkowe) zapalenie skóry;
- L23 Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry;
- L24 Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia;
- L25 Nieokreślone kontaktowe zapalenie skóry;
- L26 Złuszczające zapalenie skóry;
- L27 Zapalenie skóry wywołane przez substancje wprowadzone do ustroju;
- L28 Przewlekły liszaj pospolity i świerzbiczka;
- L29 Świąd;
- L30 Inne postacie zapalenia skóry.

A zatem, wyprysk (ang. eczema) zgodnie z powyższą klasyfikacją ICD-10 obejmuje zarówno atopowe zapalenie skóry, jak i kontaktowe zapalenie skóry

z podrażnienia lub alergiczne, czyli stany zapalne skóry wskazane w ChPL leku *Momecutan*[®].

Powyższe jednostki chorobowe stanowią zdecydowaną większość wszystkich zmian skóry sklasyfikowanych pod pojęciem wyprysk, a zatem uwzględnienie polskich danych epidemiologicznych obejmujących ogólne pojęcie wyprysk, będzie nie tylko założeniem słusznym, ale i w pełni wiarygodnym. Za wiarygodnością oraz słusnością takiego założenia przemawia m.in. fakt dotyczący współwystępowania kilku jednostek chorobowych jednocześnie (np. u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry często współwystępują inne choroby atopowe takie jak np. kontaktowe zapalenie skóry). Ponadto dane epidemiologiczne na temat kontaktowego zapalenia skóry z podrażnienia dotyczą przede wszystkim choroby pochodzenia zawodowego i nie odzwierciedlają występowania tego problemu w populacji ogólnej.

Ponadto pojęcie „zapalenie skóry” (*dermatitis*) to inaczej wyprysk lub egzema. Istotnym jest także fakt, iż w zależności od etiologii, wyróżnia się właśnie dwie jego postaci: kontaktowe zapalenie skóry (KZS) i atopowe zapalenie skóry (AZS). [98]

Poniżej przedstawiono odnalezione polskie dane epidemiologiczne dla populacji dorosłych i dzieci (poszukiwano dano dla osób powyżej 6 r.ż. celem zgodności ze wskazaniem rejestracyjnym) z wypryskiem, atopowym zapaleniem skóry, kontaktowym zapaleniem skóry z podrażnienia lub alergicznym wraz z podaniem źródła danych.

Tabela 10 Polskie dane epidemiologiczne dotyczące wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry (AZS, KZS, wyprysk)

Źródło danych	Charakterystyka badania	Dane epidemiologiczne
Sybilski 2015 [100]	Epidemiologia Chorob Alergicznych w Polsce (ECAP) stanowi kontynuację ogólnoeuropejskich badań <i>European Community Respiratory Health Survey II</i> (ECRHS II). Przy projektowaniu badania ECAP wykorzystano również założenia oraz metodologię badań <i>International Study of Asthma and Allergy in Childhood</i> (ISAAC). Projekt ECAP obejmuje populację dorosłych w wieku 20-44 lata (standard ECRHS) oraz dzieci 6-7 i 13-14 lat (standard ISAAC) zamieszkującą osiem spośród największych polskich aglomeracji miejskich oraz jeden obszar o charakterze wiejskim. W badaniu kwestionariuszowym wzięło udział 22 703, z czego kompletne dane zebrano z 18 617 (dzieci w wieku 6-7 lat: 24,2%, 13-14 lat: 25,4% oraz dorosłych w wieku 20-44: 50,4%).	<p>Częstość występowania AZS w Polsce wynosi 3,91%, z czego u:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci 6-7 lat: 5,34%; ▪ Młodzież 13-14 lat: 4,3%; ▪ Dorosłych: 3,02%. <p>Częstość występowania wyprysku (ang. <i>self reported eczema</i>) w Polsce wynosi 38,0% z czego u:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci 6-7 lat: 45,9%; ▪ Młodzież 13-14 lat: 39,1%; ▪ Dorosłych: 33,7%.

Źródło danych	Charakterystyka badania	Dane epidemiologiczne
Brozek 2015 [99]	Badanie epidemiologiczne typu <i>cross-sectional</i> oceniające zmianę częstości występowania m.in. alergiczne zapalenie skóry w latach 1993-2014 na Śląsku (Chorzów). Badaniem objęto dzieci w wieku 7-10 lat. Ich liczba na przeciętnie lat wynosiła odpowiednio 1 130 pts w 1993 r., 1 421 w 2002 r., 1 661 pts w 2007 r., 1 698 w 2014 r.	Częstość występowania AZS w Polsce na przełomie lat wzrasta następująco: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1993 r.: 3,6% (2,5; 4,7); ▪ 2002 r.: 7,9 (6,5; 9,2); ▪ 2007 r.: 12,0 (10,4; 13,6); ▪ 2014 r.: 13,9 (12,3; 15,6).
Dalgard 2015 [101]	Wieloośrodkowe, międzynarodowe, obserwacyjne badanie typu <i>cross-sectional</i> obejmujące 13 europejskich państw, w tym Polskę. Badaniem objęto 4 994 dorosłych (3 635 pacjentów ze średnią wieku 47,2 lat oraz 1 359 będących dla nich kontrolą), z czego 375 osób pochodziło z Polski. Celem badania była ocena częstości wystąpienia zaburzeń psychologicznych (np. depresji) u pacjentów z chorobami dermatologicznymi.	Częstość wystąpienia chorób skóry była następująca: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Łuszczyca: 17,4% (Polska: 22,4%); ▪ Wyprysk: 6,4% (Polska: 12,8%); ▪ Wyprysk atopowy: 4,5% (Polska: 12%).
Kupryś-Lipińska 2009 [97]	Celem badania było określenie częstości występowania AZS w populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego oraz próba identyfikacji czynników ryzyka rozwoju tej jednostki chorobowej. Badaniem poddano losowo wybraną grupę liczącą 1 522 mieszkańców województwa łódzkiego w wieku od 3 do 80 lat. Dane demograficzne i wywiad chorobowy oparto na podstawie standaryzowanych kwestionariuszy. Kompletne dane zebrane od 1 340 osób zostały poddane analizie (1 057 dorosłych i 283 dzieci).	Częstość występowania AZS w Polsce u: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci: 9,2%; ▪ Dorosłych: 0,9%.
Nowicka 2015 [40]	Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego.	Częstość występowania AZS w Polsce: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci: 4,7% - 9,2%; ▪ Dorosli: 0,9% - 1,4%.
Liebhart 2014 [102]	Pierwsze ogólnopolskie badania epidemiologiczne nad częstością występowania chorób atopowych w Polsce (PMSEAD). W badaniu za pomocą jednolitych kwestionariuszy opartych na międzynarodowych ankietach ISAAC przebadano reprezentatywną grupę 16 238 (12 970 dorosłych ze średnią wieku 42,8 lat; 3 268 dzieci ze średnią wieku 9,4 lat) mieszkańców Polski w wieku od 3 do 80 r.ż. w 11 ośrodkach na terenie kraju.	Częstość występowania AZS w Polsce u: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci: 4,7%; ▪ Dorosłych: 1,6%. Częstość występowania KZS w Polsce u: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci: 2,0%; ▪ Dorosłych: 1,1%.
Siłny 2013 [103]	Celem badania była ocena częstości występowania kontaktowego zapalenia skóry u dzieci z atopowym zapaleniem skóry. Badaniem objęto 104 dzieci w wieku od 1 do 20 lat. Okres zbierania danych to lata 2008-2011 z ośrodka w Poznaniu.	Częstość wystąpienia KZS u dzieci z AZS wynosi 45,2%: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci 1-5 lat: 69,8%; ▪ Dzieci 6-14 lat: 36,1%; ▪ Młodzież 15-20 lat: 16%.
Reduta 2013 [104]	Badaniem objęto 1 532 dorosłych (1 010 kobiet oraz 522 mężczyzn) leczonych z powodu alergicznego kontaktowego zapalenia skóry w Białymstoku w latach 2007-2011. Celem badania była m.in. ocena częstości występowania atopowego zapalenia skóry u pacjentów z kontaktowym alergicznym zapaleniem skóry.	Częstość wystąpienia AZS u dorosłych z KZS wynosi 4,5%.

Źródło danych	Charakterystyka badania	Dane epidemiologiczne
AOTM 1/1/2010 [98]	Stanowisko eksperckie prof. dr hab. n. med. Andrzeja Kaszuby, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii przedstawione w stanowisku AOTM 1/1/2010 z dn. 4.01.10 r. w sprawie finansowania leku Advantan®.	KZS występuje u ok. 1-3% populacji. AZS dotyka ok. 20% populacji pediatrycznej i 1-3% populacji dorosłej. Ostatnimi czasy obserwuje się wzrost zapadalności na choroby alergiczne skóry.
Björkstén 1998 [105]	Wieloośrodkowe badanie epidemiologiczne obejmujące 18 ośrodków państwa Europy Wschodniej oraz Skandynawii, w tym Polskę (ośrodki: Kraków i Poznań). W badaniu za pomocą jednolitych kwestionariuszy opartych na międzynarodowych ankietach ISAAC przebadano reprezentatywną grupę 79 000 grupę dzieci (13-14 lat oraz 6-7 lat).	Częstość wystąpienia wyprysku (eczema) w Polsce wyniosła: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci 6-7 lat: 20,1%* ▪ Dzieci 13-14 lat: 14,35%*

AZS – atopowe zapalenie skóry (ang. *atopic dermatitis*); *obliczone na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, że dane epidemiologiczne dotyczące wyprysku są mocno zróżnicowane. Rozbieżności te wynikać mogą m.in. ze zróżnicowanego obrazu klinicznego warunkującego trudności oraz błędy diagnostyczne.

Wartość rozpowszechnienia w Polsce wyprysku ma szeroką rozpiętość wynoszącą od 12,8% (*Dalgard 2015 [101]*) do 38,0% (*Sybilski 2015 [100]*). Wartości maksymalne (38,0%) odnoszą się jednak do częstości występowania wyprysku na podstawie wywiadów (autodiagnozy) tzw. *self reported eczema*. Mając powyższe na uwadze, uwzględnienie powyższych danych obarczone byłoby dużym błędem.

Jedynym aktualnym oraz wiarygodnym źródłem polskich danych dotyczących częstości występowania AZS i KZS może być badanie *Liebhart 2014. [102]* W ogólnopolskim badaniu *Liebhart 2014 [102]* przebadano reprezentatywną grupę 16 238 (12 970 dorosłych ze średnią wieku 42,8 lat; 3 268 dzieci ze średnią wieku 9,4 lat) w 11 ośrodkach na terenie całego kraju. Uwzględniona populacja obejmuje szeroki przedział wiekowy (zakres od 3 do 80 lat). Wyniki tego badania wskazują, że rozpowszechnienie atopowego zapalenia skóry w Polsce wynosi 4,7% u dzieci oraz 1,6% u dorosłych, natomiast częstość wystąpienia kontaktowego zapalenia skóry wynosi 2,0% u dzieci oraz 1,1% u dorosłych.

Atopowe zapalenie skóry najczęściej rozpoczyna się we wczesnym dzieciństwie. Uważa się, że 60% wszystkich przypadków ma początek w pierwszym roku życia, a 90% przed ukończeniem 5. roku życia. Choroba wykazuje tendencję do ustępowania przed 5. rokiem życia u 40–80% chorych,

u 60–90% do 15. roku życia. W populacji europejskiej współczynnik chorobowości u dzieci utrzymuje się na poziomie 12-26%. [97]

Według ekspertów aktualnych (2015 r.) wytycznych Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego częstość występowania AZS w Polsce wzrasta w dużych miastach, natomiast maleje w środowisku wiejskim, a odsetek występowania AZS wśród dzieci wynosi 4,7 – 9,2%, a wśród osób dorosłych 0,9–1,4%. [40]

W poniższej tabeli przedstawiono kolejne kroki oszacowania liczebności populacji pacjentów z AZS i KZS w Polsce w oparciu o dostępne badania epidemiologiczne.

Tabela 11 Kalkulacja populacji pacjentów z zapaleniem skóry (AZS, KZS)

Parametr	2016	2017	2018	Źródła danych
Liczba osób w Polsce powyżej 6 r.ż.	36 154 997	36 150 025	36 136 466	GUS [106]
Liczba osób 6-17 r.ż.	4 619 546	4 634 795	4 646 120	
Liczba osób >18 r.ż.	31 535 451	31 135 718	31 490 346	
Chorobowość na AZS i KZS w Polsce	AZS: 4,7% (dzieci); 1,6% (dorośli) KZS: 2,0% (dzieci); 1,1% (dorośli)			Liebhart 2014 [102]
Liczba osób z AZS w Polsce	721 686	716 007	722 213	Kalkulacja [^]
Liczba osób z KZS w Polsce	439 281	435 189	439 316	
Łącznie	1 160 967	1 151 196	1 161 529	

[^] szczegóły zamieszczono w kalkulatorze (plik *NUEVO_BIA_Momecutan.xlsm*, arkusz „Populacja”)

Należy podkreślić, że z atopowym zapaleniem skóry często współwystępują inne choroby atopowe. [79, 103] Badanie *Silny 2013* dowodzi, że u aż 45,2% dzieci z atopowym zapaleniem skóry występuje również kontaktowe zapalenie skóry. [103]

A zatem, dokładne oszacowanie liczebności populacji docelowej w przypadku leczenia chorych z wszelkimi stanami zapalnymi i świądem skóry, reagującymi na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takimi jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne na podstawie danych populacyjnych nie jest możliwe, przede wszystkim ze względu na liczne ograniczenia: dużą rozpiętość oraz zróżnicowanie danych epidemiologicznych (rozbieżności te wynikać mogą m.in. ze zróżnicowanego obrazu klinicznego warunkującego trudności oraz błędy diagnostyczne), współwystępowania kilku jednostek chorobowych jednocześnie (np. u pacjentów z AZS często współwystępują inne choroby atopowe takie jak np.

KZS), braku informacji dotyczących odsetka chorych ze zmianą leczonych miejscowymi glikokortykosteroidami w Polsce, możliwości stosowania miejscowych preparatów steroidowych różnej mocy w zależności od oceny zmiany, braku precyzyjnych danych dotyczących odsetka osób ze zmianą wymagającą zastosowania leczenia miejscowego GKS.

Szczegółowe oszacowania liczebności populacji docelowej przeprowadzono w ramach załączonej do wniosku o refundację analizy wpływu na budżet.

5.6 Wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe GKS przeprowadzono wyszukiwanie literatury.

Zidentyfikowano 3 polskie (PTD 2010, 2012, 2015 [12, 37, 40]) oraz 16 zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej (NICE, 2007, 2012 [41, 42], BAD 2009 [43, 44, 31], AAD 2009, 2014 [45, 46], ESCD 2014 [47], SIGN 2010, 2011 [48, 49] oraz AAFP 2010 [32], EDF 2014 [50], oraz Niemieckie wytyczne kliniczne 2014 [33]).

Szczegółowe informacje na temat poziomu dowodów oraz stopnia rekomendacji omawianych wytycznych praktyki klinicznej zamieszczono w załączniku (Rozdziale 12.5).

Odnalezione wytyczne kliniczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego odnoszą się do leczenia atopowego zapalenia skóry łuszczycy. Z kolei zagraniczne wytyczne kliniczne odnoszą się jedynie do leczenia miejscowego w atopowym zapaleniu skóry, wyprysków atopowych, łuszczycy oraz kontaktowego zapalenia skóry.

Tabela 12 Wytyczne kliniczne Towarzystwa Dermatologicznego dla leczenia miejscowego atopowego zapalenia skóry oraz łuszczycy [12, 37, 40]

Towarzystwo	P/Śd	Treść wytycznych
		Atopowe zapalenie skóry-
		<p>leczenie AZS obejmuje: pielęgnację skóry atopowej, miejscowe leczenie przeciwzapalne oraz leczenie ogólne: pielęgnacja skóry atopowej; preparaty nawilżające i natuszczające skórę; emolienty stosowane przynajmniej 3 razy dziennie, a w zależności od stanu klinicznego częściej.</p> <p>Leczenie miejscowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Glikokortykosteroidy: stanowią istotny element postępowania w szczególności w trakcie zaostrzeń w przebiegu AZS. Klasyczna terapia GKS to ciągłe leczenie, czyli codziennie stosowanie leku 1 lub 2 razy dziennie. Stosując terapię miejscowymi GKS należy sięgnąć pod uwagę: odpowiednie poddawkę leku, siłę działania GKS z uwzględnieniem nastlenia procesu chorobowego, lokalizacji zmian skórnych oraz wiek chorego. Aktualne wytyczne wskazują na stosowanie terapii przerywanej, czyli stosowanie na przemian GKS z substancją obciążoną (tzw. bazą). GKS można również stosować przez kolejne 3 dni, a następnie bazę przez kolejne 3 dni z powtórzeniem całego cyklu. Niektórzy preferują tzw. leczenie weekendowe: GKS przez 2 dni (np. weekend) i preparatem obciążonym w pozostałe dni. Według podziału miejscowych preparatów GKS ze względu na siłę działania, momentem sklasyfikowany został do klasy III czyli GKS o silnym działaniu. Szczegółową klasyfikację podziału miejscowych preparatów GKS zamieszczono w rozdziale 5.2.5 2) Inhibitory kalcynuryny (pimekrolimus, takrolimus): stanowią leki pozwalające na intensywną przeciwwzapalną miejscową terapię AZS. 3) Miejscowe leczenie przeciwdrobnoustrojowe (przeciwdrobnoustrojowe): stosowane w przypadku wystąpienia infekcji.
PTD 2010	NA	<p>Podstawowe leczenie AZS powinno być oparte na połączeniu właściwej pielęgnacji skóry, codziennym stosowaniu emolientów oraz leczeniu przeciwzapalnym. Leczenie przeciwwzapalne powinno być odpowiednio dobrane, obejmujące zastosowanie miejscowych GKS 1/lub miejscowych inhibitorów kalcynuryny - w zależności od aktywności choroby (okresy zaostrzeń i remisji, lokalizacji zmian).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linia leczenia: edukacja chorego, działania prewencyjne, pielęgnacja skóry oraz terapia z zastosowaniem emolientów. U dzieci od 6 msc. do 10 r.ż. z ciężką postacią AZS (liczba punktów w skali SCORAD>50) należy rozważyć zastosowanie terapii wet wrap therapy (WWT), czyli metody tzw. mokrych opatrunków. W ramach WWT stosuje się głównie emolienty i GKS. <p>II linia leczenia (łagodna terapia przeciwzapalna):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Miejscowe glikokortykosteroidy: miejscowe GKS zapewnialią korzystny efekt terapeutyczny w połączeniu z emolientami. Ze względu na bardzo suchą skórę w AZS najbardziej preferowane są GKS podawane w maści. Wyjątek stanowią sącząca się zmiany skórne, gdzie w takim przypadku zalecane jest zastosowanie żelistej formy podania GKS (lotiony, kremy, spray). W fazie zaostrzenia choroby, zaleca się zastosowanie GKS o średniej sile działania. U dzieci, ze względu na różnice w strukturze skóry, GKS należy stosować z ostrożnością. W Polsce tylko preparaty hydrokortyzonu (ocetan i maślan) są dopuszczone do obrotu do stosowania u dzieci poniżej 1 r.ż. Natomiast momentazon, flutykazon, metyloprednizon ze względu na swoją wysoką selektywność i powinowactwo do receptorów mogą być stosowane u dzieci >2 r.ż. Terapia przerywana jest rekomendowana w celu uniknięcia wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem GKS (stosowanie GKS tylko 2-3 dni w tygodniu, na przemian z emolientami). 2) Miejscowe inhibitory kalcynuryny (takrolimus, pimekrolimus): preparaty należy stosować 2 razy w tygodniu, aż do momentu ustąpienia objawów zapalnych skóry. Takrolimus i pimekrolimus powinny być stosowane również jako tzw. terapia prokreatywna, czyli stosowanie preparatów na wcześniej zajęte rejony skóry, w których nie obserwuje się już zmian klinicznych. 3) Terapia antybiotykowa: stosowanie doustnych antybiotyków jest wskazane wyłącznie w przypadku zaostrzenia AZS z klinicznymi objawami infekcji bakteryjnej. Miejscowe antybiotyki nie są rekomendowane w leczeniu AZS. 4) Taniły: stosowanie w leczeniu AZS ze względu na działanie ściągające, przeciwzapalne, przeciwświądowe i przeciwbakteryjne. 5) Leki przeciwhistaminowe: dane dotyczące skuteczności leków przeciwhistaminowych w leczeniu AZS są ograniczone i nie ma wystarczających dowodów na powszechne stosowanie tych leków w leczeniu świądu w AZS.
PTD 2015	NA	<p>Łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Miejscowe leczenie łuszczycy płackowatej skóry gładkiej <p>Leczenia rekomendowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pochodne witaminy D₃ (kalcyporol) rekomendowane w połączeniu z glikokortykosteroidami (dipropropionem betametazonu); • Ogólnolne: Monoterapia pochodnymi witaminy D₃.
PTD 2012	NA	

Towarzystwo	Pr/Sd	Treść wytycznych
		<p>Leki keratolityczne (są stosowane jedynie na początku terapii w celu usunięcia łusek);</p> <p><u>Leżenie alternatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe GKS o silnym i bardzo silnym działaniu (powinny być stosowane jedynie przez krótki czas); • Pochodne witaminy A (0,1% tazaroten); • Dzięgiele. <p>2. Miejscowe leczenie łuszczycy owłosionej skóry głowy</p> <p><u>Leżenie rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pochodne witaminy D₃ w połączeniu z GKS (kalcypolio/diproponian betametazonu) na podłożu żelowym; • GKS miejscowe o średnim i silnym działaniu (w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi) w postaci roztworów, szamponów oraz pianek; <p><u>Leżenie alternatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzięgiele w postaci szamponów lub pochodne witaminy D₃ w monoterapii lub spłrykus cygnolinowy; <p>3. Miejscowe leczenie łuszczycy twarzy</p> <p><u>Leżenie rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory kalcynuryiny (takrolimus i pimekrolimus); • Miejscowe GKS o małej i średniej sile działania (leczenie krótkotrwałe); <p><u>Leżenie alternatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pochodne witaminy A (0,05% tazaroten) lub pochodne witaminy D₃; <p>4. Miejscowe leczenie łuszczycy odwłosej</p> <p><u>Leżenie rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe GKS o małej i średniej sile działania (leczenie krótkotrwałe); • Inhibitory kalcynuryiny (takrolimus i pimekrolimus); <p><u>Leżenie alternatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pochodne witaminy A (0,05% tazaroten) lub pochodne witaminy D₃; <p>5. Leczenie łuszczycy dłoni i stóp</p> <p><u>Leżenie miejscowe (wskazane podjęcie próby leczenia miejscowego)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Silne GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi w okuźli; • Pochodne witaminy D₃ z silnymi GKS w okuźli; • Dzięgiele w połączeniu z GKS i lekami keratolitycznymi. <p><u>Leżenie skierowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowa PUVA-terapia skojarzona w skojarzeniu z leczeniem miejscowym; • Laser ekscymerowy w skojarzeniu z leczeniem miejscowym. <p>6. Leczenie łuszczycy paznokci</p> <p><u>Leżenie miejscowe (wskazane podjęcie próby leczenia miejscowego, zwłaszcza przy zmianach paznokciowych o mniejszym nasileniu):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Silne GKS w połączeniu z lekami keratolitycznymi; • Pochodne witaminy A (0,1% tazaroten); • Pochodne witaminy D₃ w połączeniu z silnymi glikokortykosteroidami. <p>7. Leczenie łuszczycy zwichajnej u dzieci</p> <p><u>Postać tabletkowa:</u></p> <p><u>Leżenie rekomendowane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cygnolina, leki keratolityczne. <p><u>Leżenie alternatywne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory kalcynuryiny (łuszczyca twarzy i łuszczyca odwłosej) - wskazanie pozarejestryjne; • Pochodne witaminy D₃, dzięgiele

Pr/Sd - poziom rekomendacji/siła dowodów NA - nie dotyczy

Tabela 13 Zagraniczne wytyczne kliniczne dla leczenia miejscowego atopowego zapalenia skóry, łuszczycy oraz kontaktowego zapalenia skóry [41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 32, 31, 33]

Towarzystwo/Kraj	Rok	Pr/Sd	Treść wytycznych
Atopowe zapalenie skóry (wypysk atopowy)			
NICE 2007/Anglia	2007	NA	<p>Wytyczne leczenia wypysków atopowych u dzieci do 12 r.ż.</p> <p>Łagodna postać wypysków atopowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emolienty; • Miejscowe GKS o słabej sile działania. <p>Umiarkowana postać wypysków atopowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emolienty; • Miejscowe GKS o średniej sile działania; • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny. <p>Ciężka postać wypysków atopowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emolienty; • Miejscowe GKS o silnej sile działania; • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny. <p>W przypadku wypysków atopowych na skórze twarzy i szyi zaleca się stosowanie miejscowych GKS o słabej sile działania, wyjątek stanowią wypyski atopowe w postaci ciężkiej, gdzie jest możliwość stosowania miejscowych GKS o średniej sile działania, ale nie dłużej niż od 3 do 5 dni.</p> <p>Miejscowe GKS o średniej i silnej sile działania mogą być stosowane krótkoterminowo (7-14 dni) na okolicie szczególnie narażone, czyli pachy i pachwiny.</p> <p>Nie należy stosować silnych GKS u dzieci bez konsultacji z dermatologiem.</p> <p>Miejscowe GKS w leczeniu wypysków atopowych powinno stosować się 1 lub 2 razy dziennie.</p> <p>GKS o silnej sile działania nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy bez specjalistycznego nadzoru dermatologicznego.</p> <p>GKS o silnej sile działania powinny być stosowane u dzieci powyżej 12 msc. nie dłużej niż przez 14 dni.</p> <p>Emolienty powinny być stosowane co 4 godziny lub przynajmniej od 3 do 4 razy dziennie.</p> <p>Miejscowe GKS w leczeniu objawowym są skuteczne i bezpieczne w krótkim okresie. Sila działania GKS powinna być dostosowana do ciężkości choroby oraz miejsca występowania wypysków. GKS o słabej sile działania powinny być stosowane na twarzy oraz na zgłębieniach. W przypadku wystąpienia wypysków o charakterze przewlekłym stosowanie GKS powinno ograniczyć się do kilku dni w tygodniu, a następnie do 4-6 tygodni powinny być stosowane w celu uzyskania początkowej remisji choroby. GKS o silnej sile działania nie powinny być stosowane u niemowląt z wypyskiem atopowym bez specjalistycznej konsultacji.</p> <p>Terapia immunomodulująca (bimekrolimus i takrolimus), które stanowią terapię alternatywną dla miejscowych GKS. Powinny być zastosowane tylko w przypadku, gdy pacjent nie toleruje lub nie powodło się wcześniejsze leczenie GKS.</p> <p>Leczenie przeciwbakteryjne w przypadku wystąpienia infekcji.</p> <p>Leki przeciwhistaminowe.</p> <p>Leczenie miejscowe AZS obelniuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emolienty. • Miejscowe GKS. • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny stosowane w przypadku oporności na leczenie miejscowymi GKS. • Miejscowe preparaty przeciwbakteryjne. • Preparaty antyhistaminowe.
BAD/Anglia	2009	NA	<p>Miejscowe GKS rekomendowane są w leczeniu atopowego zapalenia skóry u pacjentów, którzy nie zareagowali na prawidłową pielęgnację skóry i regularnie stosowali emolienty.</p> <p>Czynniki, które należy rozważyć przy wyborze odpowiedniego miejscowego GKS do leczenia AZS: wiek pacjenta, lokalizacja zmiany, stopień suchości skóry?</p>
AAD/Strony /Luboczno	2014	NA	<p>A. I</p> <p>C. II</p>

Towarzystwo/Kraj	Rok	Pi/Sd	Treść wytycznych
ESCD/Europa	2014	B. II	preferencje pacjenta oraz koszty leczenia. Stosowanie miejscowych GKS dwa razy dziennie jest zwykle zalecane w leczeniu AZS. Jednak należy podkreślić, iż dowody naukowe wskazują, że zastosowanie niektórych GKS raz dziennie może być wystarczające.
		B. II	Spordyczne stosowanie miejscowych GKS w terapii podtrzymującej 1-2 razy na tydzień na powierzchni skóry w której najczęściej występuje zaostrzenie choroby jest rekomendowane w celu zapobieganiu nawrotów choroby. Jest bardziej skutecznie niż stosowanie emolientów.
		A. I	Zaleca się monitorowanie działań niepożądanych w przypadku długoterminowego stosowania GKS. Leczenie AZS obejmuje: • Emolienty, • Miejscowe GKS, • Miejscowe inhibitory kalcyneuryny, • Preparaty przeciwbakteryjne, • Preparaty przeciwświądowe.
		NA	
		A. 1	Miejscowe GKS stanowią kluczową rolę w leczeniu wyprysków na dionach. Miejscowe GKS rekomendowane są jako 1 linia leczenia wyprysków na dionach.
		1	Miejscowe GKS są bardzo skuteczne w krótkim okresie czasu jednak hamują naprawę warstwy rogowej i przyczyniają się do zaniku skóry co zakłóca długoterminowy efekt działania GKS.
		konsensus	Częstość występowania działań niepożądanych po leczeniu GKS zależy od siły działania GKS, umiejscowienia zmian skórnych, częstości stosowania oraz czasu trwania leczenia.
		A	Diagnie, długoterminowe stosowanie GKS (do 6 tyg.) jest zalecane wyłącznie w przypadku, gdy jest taka konieczność, a jego stosowanie powinno być pod ścisłym nadzorem lekarskim.
		2	istnieją ograniczone dowody naukowe co do długoterminowego stosowania GKS w przerwanej terapii podtrzymującej u pacjentów z wypryskami na dionach.
		EDF/Europa	2014
D	Miejscowe GKS rekomendowane są jako leczenie przeciwzapalne w ostrych stanach AZS.		
A/1D	Miejscowe GKS wykazywały istotną podobną zmian skórnych w porównaniu z placebo.		
A/1b	Skuteczność terapii miejscowymi GKS jest większa jeżeli zastosuje się terapię wet wrap.		
A/1D	Terapie przewencyjne GKS np. 2 razy w tygodniu przyczynia się do zmniejszenia nawrotów choroby. Leczenie AZS obejmuje: • Emolienty, • Miejscowe GKS; • Inhibitory kalcyneuryny (rekomendowane po niepowodzeniu leczenia miejscowymi GKS lub gdy istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie stosowania miejscowych GKS w szczególności wystąpienia atrofii skóry). • Korygujące leczenie emolientami wraz z miejscowymi GKS jest rekomendowane w leczeniu wyprysków atopowych.		
NA			
B/1++	Miejscowe GKS aplikowane 1 dziennie rekomendowane są w leczeniu atopowego zapalenia skóry.		
A/1++	U pacjentów z umiarkowaną - ciężką postacią wyprysków atopowych z częstymi nawrotami rekomendowane jest stosowanie miejscowych GKS aplikowanych 2 razy dziennie jako terapia podtrzymująca.		
B/1++	U pacjentów z atopowym zapaleniem skóry rekomendowane jest stosowanie raz dziennie miejscowych GKS.		
SIGN/Szwajcya	2011		

Towarzystwo/Kraj	Rok	Pi/Sd	Treść wytycznych
			<i>Łuszczyca</i>
			<i>Treść wytycznych</i>
NICE/Anglia	2012	NA	<p>I Inna lecenia:</p> <p>Leczenie miejscowe: korynkosteroidy, witamina D 1jej analogi, ditranol i preparaty smoły (dziegieci), inhibitory kalcyneuryny. Szczegółowy algorytm postępowania w leczeniu miejscowym łuszczycy zamieszczono w załączniku 12.6.</p> <p>II Inna lecenia:</p> <p>Fototerapia z/ lub bez leczenia miejscowego, leczenie systemowe (niebiologiczne).</p> <p>Przewlekła łuszczyca zwykła (plac kowata):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Łuszczyca miejscowa (np. łokcie, kolana): <ul style="list-style-type: none"> • Kremy na bazie smoły (dziegieci) lub dziegiec/korynkosteroidy; • GKS o średniej sile działania (np. klobetazon 0,05%), GKS o mocniejszej sile działania mogą być stosowane na skórze dłoni stóp oraz skórze głowy. • Stosowanie miejscowych GKS może prowadzić do nawrotu zaoszczędzenia choroby, kiedy leczenie GKS zostanie przerwane; • Kalcypotriol w połączeniu z betametazonem; 2. Łuszczyca owłosionej skóry głowy: <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe GKS o silnej sile działania (np. walerian betametazonu 0,1%), kalcypotriol, środki keratolityczne. W przypadku gdy występuje znacznie złuszczenie się skóry lub inna terapia będzie nieskuteczna należy zastosować kremy keratolityczne. 3. Łuszczyca dłoni i stóp: <ul style="list-style-type: none"> • Nadmierne rogowacenie i zapalenie skóry mogą wymagać osobnych zabiegów. W nadmiernym rogowaceniu skóry należy stosować preparaty keratolityczne, miejscowe GKS (o silnej sile działania ze względu na grubą skórę w tych miejscach), preparaty smoły, analogi witaminy D również mogą być stosowane. 4. Łuszczyca na zagięciach skóry: <ul style="list-style-type: none"> • Preferowane jest stosowanie preparatów o łagodnej sile działania: Miejscowe GKS o słabej sile działania. <p>Łuszczyca twarzy:</p> <p><u>Emolienty, miejscowe GKS o słabej sile działania.</u></p> <p>Leczenie miejscowe łuszczycy obelmuje: emolienty, miejscowe GKS, witaminę D 1jej analogi, tazaroten, takrolimus, pimekrolimus, preparaty smoły węglowej, kwas salicylowy oraz leczenie skojarzone.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miejscowe GKS rekomendowane są w leczeniu łuszczycy zwykłej. • GKS powinno stosować się 1 do 2 razy dziennie. • Miejscowe GKS mogą być podawane w skojarzeniu z innymi preparatami podawanymi miejscowo, fototerapią UV lub z leczeniem systemowym. • Leczenie GKS o bardzo silnej sile działania (klasa I) powinno być stosowane nie dłużej niż 2- do 4 tygodni. • Stopniowe zmniejszanie stosowania GKS jest rekomendowane w przypadku uzyskania dobrej odpowiedzi klinicznej. • Bez nadzoru lekarzkiego dalsze kontynuowanie leczenia GKS jest niekomendowane. • Maksymalna dawka tygodniowa dla klobetazonu oraz halobetazonu powinna wynosić 50 g lub mniej. • Połączenie GKS z innymi preparatami podawanymi miejscowo lub zmiąna dawkiowania GKS może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka wystąpienia długoterminowych skutków ubocznych.
BAD/Anglia	2009	NA	
AAD/Stan'y Zjednoczone	2009	NA	
		A.I	Bardzo silne GKS (klasa I)
		B. II	Silne GKS (klasa II)
		A.I	Średnio silne GKS (klasa III, IV)
		A. I	Srednio silne i słabe (klasa V, VI, VII)
		NA	Leczenie łuszczycy obelmuje:
		A/1++	Leczenie miejscowe (emolienty, witamina D 1jej analogi, preparaty smoły, miejscowe GKS, inhibitory kalcyneuryny)
		D/1+	Krótkoterminowa terapia miejscowymi GKS o silnej sile działania w monoterapii lub w skojarzeniu z kalcypotriolem w postaci maści jest rekomendowana celem osiągnięcia szybkiej odpowiedzi na leczenie łuszczycy zwykłej.
SIGN/Szkocja	2010		Silne oraz bardzo silne miejscowe GKS nie są zalecane do regularnego stosowania przez dłuższy okres czasu ze względu na możliwość wystąpienia

Towarzystwo/Kraj	Rok	Pr/Sd	Treść wytycznych
		B/1+	<p> długoterminowych działań niepożądanych.</p> <p> Krótkoterminowe sporadyczne stosowanie silnych miejscowych GKS lub silnym GKS w skojarzeniu z analogami witaminy D jest zalecane w leczeniu łuszczycy owłosionej skóry głowy.</p> <p> 1. W łuszczycy paznokci miejscowe glikokortykosteroidy stosowane w monoterapii lub w połączeniu mogą byćbrane pod uwagę.</p> <p> Krótkoterminowa terapia miejscowymi GKS o średniej sile działania jest rekomendowana w leczeniu łuszczycy ze zmianami na twarzy i zgięciach.</p>
		B/1+	<p> Kontaktowe zapalenie skóry</p>
AAFP/USA	2010	C	<p> Zidentyfikowanie i unikanie substancji sprawczej.</p>
		A	<p> Ostre alergiczne kontaktowe zapalenie skóry skutecznie leczone średnimi lub silnymi miejscowymi kortykosteroidami.</p>
		B	<p> Na obszarach z cieńszej skóry (np. powłocznia zgiętna, powieki, twarz, narządy płciowe) pomocne mogą być sterydy o słabszej sile działania.</p>
		A	<p> Jeśli alergiczne kontaktowe zapalenie skóry jest rozległe (> 20% ciała) wymagana może być steroidoterapia ogólna (układowa).</p>
		I	<p> Z racji iż kontaktowe zapalenie skóry najczęściej zlokalizowane jest na dionach, zaleca się stosowanie rekawic ochronnych.</p>
		III/B	<p> Weryfikacja miejsca pracy.</p>
		I/E	<p> Stosowanie kremów ochronnych.</p>
BAD/Anglia	2009	I/A	<p> Stosowanie substytutów mydła i kremów może zmniejszać częstość i występowanie kontaktowego zapalenia skóry.</p>
		I/B, W/C	<p> Stosowanie miejscowych kortykosteroidów i emolientów w leczeniu kontaktowego zapalenia skóry.</p>
		I/A	<p> Stosowanie promieni UVA, azalaitropiny i cyklosporyny w leczeniu odpornego na kortykosteroidy zapalenia skóry.</p>
Niemcy	2014	NA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Współpraca pacjenta z lekarzem (m.in. zidentyfikowanie i unikanie substancji sprawczej); 2. Unikanie czynnika wywołującego chorobę (np. stosowanie rekawic ochronnych, ubrań ochronnych; kremów ochronnych, diety); 3. Leczenie objawowe KZS: substancja czynna musi być dostosowana do nasilenia zapalenia skóry; ostre stany zapalne zazwyczaj są leczone preparatami w postaci lotionu, żelu, kremu, z kolei przewlekłe KZS preparatami w postaci maści. GKS miejscowe są uważane za preparaty z wyboru w leczeniu objawowego KZS. Wybór odpowiedniego GKS powinno być dokonane na podstawie lokalizacji uszkodzeń skóry, jak również od nasilenia stanu zapalnego skóry. Mometazon, hydrokortyzon i metyloprednizolon są preferowane w leczeniu długoterminowym ze względu na niskie ryzyko wystąpienia atrofil. 4. Inhibitory kalcyneuryny są zalecane w Niemczech w Austrii oraz Szwajcarii jako leki stosowane w KZS. Jednak są one mniej skutecznie niż silne GKS w leczeniu KZS; 5. Fototerapia UVA i UVB; 6. Inne środki do zewnętrzznego stosowania m. in: stosowanie smółki węglowej, środki antyseptyczne, jonyforazi; 7. Leczenie systemowe.

Pr/Sd – poziom rekomendacji/siła dowodów NA - nie dotyczy

5.6.1 Podsumowanie odnalezionych wytycznych klinicznych

Według odnalezionych wytycznych klinicznych największe zastosowanie w leczeniu miejscowym, zarówno łuszczycy jak i atopowego zapalenia skóry, mają preparaty leczniczo-pielęgnacyjne (emolienty), witamina D i jej analogi, miejscowe glikokortykosteroidy oraz miejscowe inhibitory kalcyneuryny. W przypadku wystąpienia infekcji lub świądu stosuje się dodatkowo preparaty antybakteryjne oraz preparaty przeciwhistaminowe. Dodatkowo, w leczeniu łuszczycy istotną rolę odgrywają preparaty na bazie smoły węglowej, preparaty keratolityczne oraz cygnolina. W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego można zastosować fototerapię lub leczenie ogólne. Szczegółowy algorytm postępowania w leczeniu miejscowym w chorobach skóry na przykładzie łuszczycy zamieszczono w załączniku 12.6.

Nie zidentyfikowano wytycznych klinicznych, które w sposób bezpośredni wskazywałyby na zastosowanie konkretnych preparatów sterydowych w leczeniu łuszczycy czy atopowego zapalenia skóry. Informacje odnośnie zastosowania miejscowych GKS sprowadzały się jedynie do podziału GKS ze względu na siłę działania. Jedynie niemieckie wytyczne [33] dotyczące leczenia KZS wskazały MOM jako preparat preferowany w leczeniu długoterminowym ze względu na niskie ryzyko wystąpienia atrofii.

Biorąc pod uwagę klasyfikację amerykańską, mometazon 0,1% w postaci maści został zakwalifikowany do III grupy GKS o silnej sile działania. Oprócz omawianej substancji znajdują się tam również: dipropionian betametazonu 0,05% (krem, maść), halcynonid 0,1% (krem) oraz dezoksymetazon 0,25% (krem, maść, żel). Ponadto, w grupie III znalazły się również silne GKS, do których zaliczono: amcynonid 0,1% (krem), flucynonid 0,05% (krem), propionian flutykazonu 0,005% (maść), walerianian betametazonu 0,025%, dezoksymetazon 0,05% (krem).

Ponadto, w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry określenie grupy GKS w zależności od siły działania zostało jedynie sprecyzowane w wytycznych NICE 2007 [41], w których silne GKS są rekomendowane w ciężkiej postaci AZS u dzieci. Miejscowe GKS o średniej i silnej sile działania powinny być stosowane krótkoterminowo (7-14 dni) na okolice szczególnie narażone, czyli pachy i pachwiny. Z kolei w wytycznych PTD 2015 [40] wskazują iż, mometazon, flutykazon, metyloprednizon mogą być stosowane już u dzieci >2 r.ż. z AZS. Polskie wytyczne PTD 2012 [12] dotyczące leczenia łuszczycy wskazują na krótkoterminowe stosowanie miejscowych GKS o silnym lub bardzo silnym działaniu jako tzw. leczenie alternatywne. Ze względu na miejsce występowania zmian łuszczycowych, silne GKS rekomendowane są w łuszczycy owłosionej skóry głowy (w postaci

roztworów lub pianek), natomiast w łuszczycy paznokci, dłoni i stóp zaleca się zastosowanie silnych GKS w monoterapii lub w połączeniu z lekami keratolitycznymi.

Stanowiska brytyjskich (NICE [42], BAD [44]) oraz amerykańskich (AAD [45]) wytycznych klinicznych dotyczących leczenia łuszczycy są zbieżne.

Z kolei w przypadku leczenia kontaktowego zapalenia skóry wszystkie wytyczne podkreślają, iż miejscowe GKS stanowią leki z wyboru w objawowym leczeniu KZS. Niemieckie wytyczne podkreślają, iż m.in. mometazon preferowany jest w leczeniu długoterminowym ze względu na niskie ryzyko wystąpienia atrofii.

Wszystkie zidentyfikowane wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują na krótkoterminowe stosowanie miejscowych GKS o silnym i bardzo silnym działaniu, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Miejscowe GKS niezależnie od siły działania powinny być stosowane 1-2 razy dziennie. Przy czym, jak podkreślają wytyczne SIGN 2011 [49] dotyczące leczenia AZS, miejscowe GKS powinny być stosowane raz dziennie, a w przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie, częstość aplikacji powinna wzrosnąć do 2 razy dziennie. Ponadto, powołując się na przegląd systematyczny analizujący częstość stosowania GKS o średniej i silnej sile działania w AZS wykazano, że stosowanie GKS dwa razy dziennie było tak samo skuteczne jak zastosowanie GKS raz dziennie [49]. Standardy postępowania wskazują również, że częstsze używanie preparatów GKS w leczeniu chorób skórnych, zwiększa jedynie liczbę działań niepożądanych, a nie wpływa na skuteczność leczenia [3].

Według wytycznych PTD 2010 [37] dla AZS klasyczna terapia z wykorzystaniem miejscowych GKS to leczenie ciągłe (codzienne stosowanie leku 1 lub 2 razy dziennie). Z kolei wytyczne AAD 2014 [46] wskazują również, iż terapia GKS jest możliwa wg następującego schematu: najpierw krótkoterminowa terapia silnym GKS w celu szybkiej kontroli choroby, a następnie przejście na słabszy GKS.

W publikacji *Ference 2009* [108] przygotowanej dla organizacji AAD opisującej ogólne zasady stosowania miejscowych GKS wskazano, iż miejscowe GKS znalazły zastosowanie w leczeniu zmian skórnych w przebiegu m.in. łuszczycy, AZS, liszaja twardzínowego, bielactwa oraz dermatoz wywołanych przez promieniowanie [siła dowodów naukowych C]. Ponadto, bardzo silne GKS nie powinny być stosowane dłużej niż 3 tygodnie oraz w celu uniknięcia zdarzeń niepożądanych, GKS (od słabej do silnej siły działania) nie powinny być stosowane w sposób ciągły [siła dowodów naukowych C].

6 Interwencja oceniana [4, 30]

6.1 Mechanizm działania

Syntetycznie otrzymywany glikokortykosteroid. Podobnie jak inne kortykosteroidy mometazon działa przeciwzapalnie, przeciwalergicznie, przeciwświądowo i/lub immunosupresyjnie. Związane jest to z hamowaniem uwalniania mediatorów reakcji zapalnej. Po podaniu miejscowym w niewielkim stopniu wchłania się ze skóry do krwi (ok. 0,7% 8 h po podaniu). Na skutek tego mometazon wykazuje niewielki wpływ na działanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. Wyniki badań wskazują jednak, że w żadnym przypadku stężenie kortyzolu u pacjentów nie zmniejszyło się poniżej dolnej granicy normy. Po wchłonięciu steroidy podawane miejscowo, podobnie jak i te podawane ogólnie, ulegają w różnym stopniu związaniu z białkami osocza, są metabolizowane w wątrobie i wydalane przede wszystkim z moczem, a częściowo z żółcią. Mometazon po dłuższym stosowaniu w mniejszym stopniu powoduje zaniki skóry, aniżeli inne silnie działające kortykosteroidy [30].

6.2 Wskazanie rejestracyjne

Momecutan[®] (substancja czynna: furoinian mometazonu) jest wskazany w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.

6.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Jeśli nie przepisano inaczej, *Momecutan*[®] należy stosować raz na dobę. Cienką warstwę produktu *Momecutan*[®] należy nakładać na zmienione chorobowo miejsca na skórze. *Momecutan*[®] (zawierający mniej niż 5% wody, posiadający natłuszczające, okluzyjne działanie) powinien być stosowany do leczenia bardzo suchej, łuszczącej się i spierzchniętej skóry. Należy unikać kontaktu z oczami. Należy unikać stosowania produktu leczniczego *Momecutan*[®] długotrwale (dłużej niż 3 tygodnie) lub na rozległe powierzchnie (na więcej niż 20% powierzchni ciała). Stosowanie produktu leczniczego *Momecutan*[®] na skórę twarzy nie powinno trwać dłużej niż 5 dni. W przypadku poprawy klinicznej, często można zalecić stosowanie słabiej działających glikokortykosteroidów. Często przydatna jest tak zwana terapia tandemowa,

polegająca np. na stosowaniu raz na dobę produktu leczniczego *Momecutan*[®], a następnie 12 godzin później odpowiedniego zewnętrznego środka bez substancji czynnej. Odpowiednie może być również leczenie przerywane, to znaczy zamienne stosowanie produktu leczniczego *Momecutan*[®] i środka stosowanego zewnętrznie bez substancji czynnej w schemacie tygodniowym.

Dzieci i młodzież

Nie są dostępne wystarczające badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania maści zawierającej mometazon przez czas dłuższy niż 3 tygodnie. U dzieci, *Momecutan*[®] powinien być stosowany przez najkrótszy możliwy okres leczenia i w najmniejszej możliwej dawce, zapewniającej skuteczność terapeutyczną. Czas stosowania wynosi maksymalnie 3 tygodnie dla dzieci powyżej 6 lat. U dzieci *Momecutan*[®] powinien być stosowany tylko na małe powierzchnie (mniej niż 10% powierzchni ciała).

Sposób podawania

Podanie na skórę.

6.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, mometazonu furoinian, inne glikokortykosteroidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stosowanie produktu leczniczego *Momecutan*[®] jest przeciwwskazane w przypadku występowania trądziku różowatego, trądziku pospolitego, zaniku skóry, zapalenia skóry wokół ust, świądu w okolicy odbytu i narządów płciowych, pieluszkowego zapalenia skóry, zakażeń bakteryjnych (np. liszajec, ropne zapalenie skóry), wirusowych (np. opryszczka zwykła, półpasiec i ospa wietrzna, brodawki zwykłe, kłykciny kończyste, mięczak zakaźny), pasożytniczych lub grzybiczych skóry (np. wywołanych przez drożdżaki i dermatofity), w przypadkach zakażenia wirusem opryszczki - półpaśca, gruźlicy, kiły lub odczynów poszczepiennych. Produktu leczniczego *Momecutan*[®] nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego. Ze względu na bardzo niewielkie ryzyko wystąpienia jaskry prostej lub zaćmy podtorebkowej, na ogół należy unikać stosowania w obrębie oka i powieki. Produktu leczniczego *Momecutan*[®] nie należy nakładać na rany lub owrzodzenia skóry.

6.5 Informacje dotyczące rejestracji leku *Momecutan*[®]

Ocenianą interwencję stanowi furoinian mometazonu (*Momecutan*[®]) należący do klasy silnie działających glikokortykosteroidów, stosowany w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe GKS, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz

kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne [4]. Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 14 Informacje dotyczące rejestracji leku *Momecutan*[®]

Informacja	Dane na temat produktu leczniczego <i>Momecutan</i> [®]
Nazwa handlowa	<i>Momecutan</i> [®] , 1 mg/g, maść
Substancja czynna	Mometazon furoinianu
Postać farmaceutyczna	Maść. Biała do lekko żółtawej, połyskująca maść.
Druga podania	Cienką warstwę produktu należy nakładać na zmienione chorobowo miejsca na skórze (podanie na skórę).
Grupa farmakoterapeutyczna	Grupa farmakoterapeutyczna: kortykosteroidy o silnym działaniu.
Kod ATC	D07AC13
Dawkowanie	<p>Ocenianą interwencję należy stosować raz na dobę. Cienką warstwę produktu należy nakładać na zmienione chorobowo miejsca na skórze.</p> <p>Produkt leczniczy <i>Momecutan</i>[®] (zawierający mniej niż 5% wody, posiadający natłuszczone, okluzyjne działanie) powinien być stosowany do leczenia bardzo suchej, łuszczącej się i spierzchniętej skóry. Należy unikać kontaktu z oczami. Należy unikać stosowania produktu długotrwale (dłużej niż 3 tygodnie) lub na rozległe powierzchnie (na więcej niż 20% powierzchni ciała). Stosowanie produktu na skórę twarzy nie powinno trwać dłużej niż 5 dni.</p> <p>U dzieci, lek powinien być stosowany przez najkrótszy możliwy okres leczenia w najmniejszej możliwej dawce, zapewniającej skuteczność terapeutyczną. Czas stosowania wynosi maksymalnie 3 tygodnie dla dzieci powyżej 6 lat. U dzieci lek powinien być stosowany tylko na małe powierzchnie (mniej niż 10% powierzchni ciała).</p>
Wskazanie rejestracyjne	<i>Momecutan</i> [®] jest wskazany w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.
Lek sierocy	Nie
Sposób finansowania	Aktualny brak finansowania w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce
Podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu	SUN-FARM Sp. z o.o ul. Dolna 21 05-092 Łomianki

6.6 Rekomendacje refundacyjne dla mometazonu

Przegląd rekomendacji refundacyjnych (europejskich i światowych) przeprowadzono na stronach agencji: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych) [51], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [52], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [53], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [55], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [56], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [57], IRF (*Institute for Rational Farmakoterapi*) [59], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [54], HAS (*Haute Autorite de Sante*) [58].

6.6.1 Rekomendacje polskie (AOTMiT)

Mometazon w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne nie był przedmiotem oceny AOTMiT. Nie zidentyfikowano rekomendacji dla mometazonu w leczeniu wyżej wymienionych schorzeń dermatologicznych.

6.6.2 Rekomendacje zagraniczne

Zestawienie zidentyfikowanych rekomendacji refundacji zestawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 15 Rekomendacje zagraniczne dla mometazonu

Organizacja/Kraj	Rekomendacja	Wskazanie	Komentarz
AOTMiT/Polska	Brak danych	-	Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania.
NICE/Anglia	Pozytywna	Wyprysk atopowy	Odnaleziono informacje dotyczące stosowania mometazonu w wyprysku atopowym [60].
AWMSG/Walia	Brak danych	-	Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania.
SMC/Szkocja	Brak danych	-	Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania.
HAS/Francja	Brak danych	-	Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania.
PBAC/Australia	Brak danych	-	Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania, jednak odnaleziono informacje dotyczące poziomu refundacji [61].

Organizacja/Kraj	Rekomendacja	Wskazanie	Komentarz
PTAC/Nowa Zelandia	Brak danych	-	Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania.
IRF/Dania	Brak danych		Nie odnaleziono rekomendacji dla wnioskowanego wskazania

Odnaleziono informacje dotyczące stosowania mometazonu we wskazaniu: wyprysk atopowy – NICE. Dodatkowo, mimo iż nie odnaleziono australijskich (PBAC) rekomendacji, wskazano na stosowanie mometazonu w postaci kremu i maści w chorobach dermatologicznych.

6.7 Decyzje refundacyjne dla mometazonu

Decyzje refundacyjne dla mometazonu w postaci maści były poszukiwane również w oparciu o informacje związane z:

- Biuletynem Informacji o Lekach/Zespół Gospodarki Lekami (Polska) [62],
- PHARMAC (Nowa Zelandia) [63],
- PBS (Australia) [64],
- Danish Medicines Agency (Dania) [65],
- Medical Product Database (Kela, Finlandia) [66],
- Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii) [67],
- Agenzia Italiana del Farmac (Włochy) [68],
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad (Hiszpania) [69].

Tabela 16 Decyzje refundacyjne dla mometazonu/momecutanu w postaci maści

Organizacja/Kraj	Refundacja
Dane pozyskane od firmy Zlecającej	
Niemcy	
Austria	
Wyniki wyszukiwania	
PHARMAC/Nowa Zelandia	
PBS/Australia	
TLV/Szwecja	
Dania	

Organizacja/Kraj	Refundacja
Dane pozyskane od firmy Zlecającej	
Holandia	
Kela/Finlandia	
Niemiecka część Szwajcarii	
CBIP/BCFI/Belgia	
AIFA /Włochy	
MSSSI/Hiszpania	

Produkt leczniczy *Momecutan*[®] nie jest aktualnie finansowany w ramach wykazu leków refundowanych w Polsce. Należy jednak podkreślić, że w latach 2012-2013 mometazon był refundowany w ramach grupy limitowej 56.0 „Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania”.

6.8 Innowacyjność preparatu

Od wielu lat istotnym celem badań farmakologicznych jest utrzymanie lub podniesienie skuteczności GKS stosowanych miejscowo, przy jednoczesnym zmniejszeniu działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem tych leków. Do takiej grupy preparatów można zaliczyć mometazon, który ze względu na szybki proces przemiany do nieaktywnych metabolitów charakteryzują się nieznacznym działaniem ogólnoustrojowym. [86]

Opracowania *Molin 2013* [84], *Prakash 1998* [85] poruszają temat aplikowania GKS raz dziennie na zmiany skórne. Głównym powodem poruszenia tego tematu jest możliwość występowania działań niepożądanych oraz nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Częstsze używanie GKS zwiększa liczbę działań niepożądanych, nie wpływając na wzrost skuteczności.

W publikacji *Prakash 1998* wykazano, iż MOM aplikowany raz dziennie u pacjentów z AZS wykazuje większą skuteczność niż inne środki o podobnej sile działania. Ponadto, w opracowaniu *Molin 2013* wykazano, iż MOM okazał się skuteczniejszy od wszystkich innych GKS podawanych 2 razy dziennie w postaci maści. Podkreślono, iż przewagą MOM nad innymi kortykosteroidami jest to, iż w celu uzyskania efektu klinicznego wystarczy go aplikować na skórę raz dziennie.

Zgodnie z informacjami zawartymi w opracowaniu *Kaszuba 2009* [3], opisującym standardy postępowania w leczeniu chorób skóry miejscowymi glikokortykosteroidami niemal 73% pacjentów odczuwa niepokój przed stosowaniem miejscowych GKS. Najczęstsze obawy dotyczą ścieńczenia skóry (wyraża je 34,5% chorych) oraz zaburzenia wzrastania i prawidłowego rozwoju, jako wyniku układowego działania GKS (9,5%). [3, 107]

Z badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wśród 200 dermatologów wynika, że z powodu wskazanych powyżej obaw, 24% pacjentów przyznaje się do nieprzestrzegania zaleceń lekarskich (*non-compliance*). A zatem, do zaleceń lekarskich w pełni stosuje się jedynie 76% badanych. [107]

Ponadto, jak wskazują autorzy standardów postępowania w celu zredukowania działań niepożądanych należy stosować terapię naprzemienną.

Mometazon ze względu na fakt, iż aplikowany jest raz dziennie może przynieść wymierny klinicznie efekt w postaci:

- sprzyja utrzymaniu systematyczności leczenia;
- jego aplikacja jest łatwa i wystarczy podawać go raz dziennie;
- mometazon należy do leków nowoczesnych i charakteryzuje się wysoką selektywnością oraz powinowactwem receptorowym co powoduje, iż ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (w tym atrofii skóry) jest mniejsze w porównaniu do innych GKS;
- ułatwia stosowanie innych preparatów zewnętrznych o działaniu złuszczeniowym, redukującym czy nawilżającym,
- ułatwia prowadzenie długotrwałej terapii przerywanej bez występowania działań niepożądanych leku;
- polepsza współpracę pacjenta z lekarzem.

Podsumowując, możemy uznać, iż *Momecutan*[®] jest lekiem nowej generacji - ze względu na przedłużony czas działania, stosuje się go na chorobowo zmienioną skórę raz na dobę. Częstsze używanie innych preparatów np. z tej samej grupy farmakoterapeutycznej, zwiększa jedynie liczbę działań niepożądanych, nie wpływając na wzrost skuteczności. Należy nadmienić, iż przedłużony czas działania interwencji przekłada się na mniejsze zużycie leku (niższe koszty), mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz wyższe *compliance*.

7 Alternatywne świadczenia

7.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [72] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim. [72]

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań [73], jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Ocenianą interwencję stanowi *Momecutan*[®] (maść, 1 mg/g, 50 g) należący do grupy kortykosteroidów o silnym działaniu (kod ATC: D07AC - grupa III). Preparat podawany jest w postaci maści raz na dobę. *Momecutan*[®] jest wskazany w leczeniu wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry, reagujących na leczenie miejscowe glikokortykosteroidami, takich jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne. [4]

Działanie terapeutyczne glikokortykosteroidów zależy od ich budowy chemicznej, rodzaju podłoża, sposobu aplikacji czy powierzchni i okolicy ciała, na którą się je stosuje. Rodzaj podłoża ma istotne znaczenie dla dyfuzji steroidu do warstwy rogowej skóry. Najlepiej przez skórę przenikają glikokortykosteroidy w maści, słabiej w kremie, najslabiej w postaciach płynnych (roztwór, lotion) i aerozole, co najlepiej odzwierciedla podział GKS wg klasyfikacji amerykańskiej, gdzie FLU i MOM w postaci maści znajdują się w tej samej grupie (tj. grupa III. „GKS silne i o pośredniej sile działania”), natomiast FLU w postaci kremu w grupie GKS o słabszej sile działania (tj. grupa V. „GKS o pośredniej i słabej sile działania”) [2, 3]. Ponadto, maść stosuje się na zmiany suche, wiążące się z łuszczącą i pękającą skórą. Kremy natomiast najczęściej stosowane są na zmiany wysiękowe, ropne, sączące oraz mokre. Należy zatem wyraźnie podkreślić, że kremy i maści nie są zamiennikami.

A zatem, dla ocenianej interwencji podawanej w postaci maści, adekwatnym komparatorem będzie silny kortykosteroid podawany również w postaci maści.

W celu identyfikacji alternatywnej technologii medycznej przeanalizowano polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne. Zidentyfikowane wytyczne kliniczne nie wskazują bezpośrednio na konkretne GKS. Jedynie informacje odnośnie zastosowania miejscowych GKS sprowadzały się do podziału GKS ze względu na siłę działania.

Opracowanie Kaszuba 2009 [3] dotyczące standardów postępowania w leczeniu chorób skóry miejscowymi glikokortykosteroidami wskazuje, iż w chorobach takich jak: łuszczyca, wyprysk kontaktowy i potnicowy, atopowe zapalenie skóry, bliznowe, liszaj płaski czy łysienie plackowate, glikokortykosteroidy są lekami z wyboru. Omawiane opracowanie wymienia dwie klasyfikacje miejscowych kortykosteroidów w zależności od siły działania. Pierwsza z nich – amerykańska – zawiera VII grup substancji. Biorąc pod uwagę siłę działania, mometazon 0,1% w postaci maści został zakwalifikowany do grupy III GKS o silnej sile działania. Oprócz omawianej substancji znajdują się tam również: dipropionian betametazonu 0,05% (krem, maść), halcyonid 0,1% (krem) oraz dezoksymetazon 0,25% (krem, maść, żel). Ponadto, w grupie III znalazły się również silne GKS, do których zaliczono: amcyonid 0,1% (krem), flucyjonid 0,05% (krem), propionian flutykazonu 0,005% (maść), walerianian betametazonu 0,025%, dezoksymetazon 0,05% (krem).

Inna klasyfikacja – europejska – zalicza pirośluzan mometazonu 0,1% również do grupy silnie działających GKS. Oprócz niego znalazło się tam jeszcze 9 innych substancji: dipropionian betametazonu 0,05%, acetonid triamcinolonu 0,1%, acetonid fluocinolonu 0,1%, amcyonid 0,1%, benzoesan betametazonu 0,25%, budezonid 0,025%, dezonid 0,05%, propionian flutykazonu 0,05%, walerianian betametazonu 0,1 i 0,05%. Należy zaznaczyć iż w podziale europejskim zakwalifikowanie danego GKS ze względu na siłę działania nie wskazuje na postać leku (maść, krem, lotion).

W chwili obecnej dopuszczone do obrotu na obszarze Polski na podstawie danych MZ [36] są następujące kortykosteroidy stosowane miejscowo w postaci maści lub kremu: propionian klobetazolu, acetonid fluocinolonu, pirośluzan mometazonu, dipropionian betametazonu, walerianian betametazonu, acetonid fluocinolonu, dezonid, propionian flutykazonu, maślan hydrokortyzonu, hydrokortyzon oraz octan hydrokortyzonu.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2016 r. [70] kortykosteroidy do stosowania na skórę są finansowane aktualnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej w dwóch grupach limitowych:

- Grupa limitowa: 55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania: hydrokortyzon;
- Grupa limitowa: 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania: klobetazol, flutykazon.

A zatem, grupa limitowa 56.0 obejmuje leki należące do dwóch grup farmakoterapeutycznych (ATC): GKS o silnym oraz GKS o bardzo silnym działaniu.

Flutykazon (w postaci maści) jest najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji ponieważ:

- ❖ Należy do tej samej grupy farmakoterapeutycznej (ATC), co mometazon;
- ❖ Należy do tej samej grupy według klasyfikacji europejskiej i amerykańskiej, co oceniana interwencja;
- ❖ Jest jedynym aktualnie refundowanym silnym GKS (grupa limitowa 56.0). Ponadto w latach 2012-2013 mometazon był również refundowany w ramach ww. grupy limitowej 56.0.

Hydrokortyzon został zakwalifikowany do grupy GKS o słabej sile działania (grupa I). Natomiast klobetazol zgodnie z grupą ATC należy do GKS o bardzo silnym działaniu oraz zgodnie z jego wskazaniem w ChPL może być stosowany wyłącznie po niepowodzeniu leczenia GKS o słabszej sile działania. [89] Ponadto obie klasyfikacje pozycjonują klobetazol w innej grupie niż mometazon, a tym samym nie stanowią adekwatnego komparatora dla przedmiotowej technologii.

Biorąc pod uwagę, polskie standardy postępowania w leczeniu chorób skóry miejscowymi GKS [3] oraz wytyczne PTD 2010 [37] na zastosowanie klasycznej terapii ciągłej polegającej na stosowaniu początkowo silnego steroidu, a następnie zastąpienia go słabszym preparatem, bezzasadnym jest przeprowadzenie porównania ocenianej interwencji ze słabym lub bardzo silnym GKS. Ponadto, porównywanie dwóch substancji o różnej sile działania np. słabe GKS vs silne GKS zawsze będzie wykazywało wyższość (*superiority*) jednego leku nad drugim.

W związku z powyższym, adekwatnym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest flutykazon (podawany w postaci maści), który znajduje się w grupie preparatów o takiej samej sile działania co mometazon. Jednocześnie wskazana substancja, podawana w postaci maści, widnieje na liście leków refundowanych w Polsce [70]. Ankietowani eksperci medyczni jednomyślnie wskazali flutykazon w maści, jako alternatywę dla ocenianej interwencji stosowanej u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu [87].

A zatem, powyższy wybór komparatora został potwierdzony przez ekspertów medycznych zaangażowanych w niniejszy projekt [87].

Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [71, 75], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [72] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi postępowania klinicznego oraz opiniami ekspertów medycznych).

Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych zamieszczono w załączniku 12.1.

8 Efekty zdrowotne

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [72] ocenianymi efektami zdrowotnymi w analizie klinicznej powinny być istotne klinicznie punkty końcowe.

W materiałach zamieszczonych na stronach agencji EMA (*Guideline on clinical investigation of medicinal Products indicated for the treatment of psoriasis. CPMP/EWP/2454/02. Jun 2005*) skuteczność kliniczna danej interwencji w leczeniu łuszczyca powinna być oceniona jako odpowiedź na leczenie, czyli poprawa ocenianej zmiany określona za pomocą następujących objawów skórnych (rumień, uniesienie zmian i łuszczenie). Odpowiedź na leczenie powinna być mierzona za pomocą narzędzi umożliwiających ocenę nasilenia i rozległości zmian skórnych oraz obszaru zajętej powierzchni ciała. Istotne znaczenie ma również subiektywna ocena efektów leczniczych na zmiany skórne. [78]

Wytyczne EMA zwracają szczególną uwagę na ocenę jakości życia, która jest kluczowym punktem końcowym w jednostkach chorobowych takich jak łuszczyca i AZS ze względu, iż wpływają one na stan psychiczny i relacje społeczne pacjenta. [78]

Celem leczenia przedmiotowej populacji pacjentów oprócz uzyskania poprawy leczonej zmiany jest również poprawa jakości życia chorego. Każda choroba dermatologiczna, która w widoczny sposób zmienia wygląd skóry, powoduje reakcję psychologiczną pacjenta. Reakcja ta ma znaczący wpływ na jakość życia uwarunkowaną stanem zdrowia. Osoby ze zmianami skórnymi postrzegają siebie, jako mniej atrakcyjne, mają zaniżoną samoocenę. Objawy somatyczne takie jak: świąd, pieczenie skóry, czy jej bolesność, są przyczyną wywołującą u chorych negatywne emocje i odczucia takie jak rozdrażnienie, przygnębienie, poczucie bezsilności, a tym samym mają wpływ na obniżenie jakości życia. [79, 80]

Z kolei wytyczne EMA skoncentrowane na zastosowaniu GKS w leczeniu chorób skóry zwracają uwagę na miejscowe działania niepożądane w szczególności atrofię, wysuszenie skóry, podrażnienie skóry oraz uczulenie. [74]

W odnalezionych próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- Odpowiedź na leczenie (poprawa ocenianej zmiany);
- Jakość życia;
- Satysfakcja z leczenia;
- Utrata pacjentów z badania;
- Zdarzenia niepożądane.

Wybór punktów końcowych został potwierdzony przez ekspertów medycznych (87) jako istotne klinicznie w kontekście omawianej jednostki chorobowej.

9 Typ badania

Do analizy głównej zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [72], badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności posiadają badania III fazy z losowym przydziałem pacjentów do grup (badania typu RCT), których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA. Ponadto, w celu zidentyfikowania zdarzeń niepożądanych, które nie zostały zidentyfikowane w RCT zostaną przeszukane światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych: FDA (baza FAERS) [76]; *Database of Adverse Event Notifications (DAEN)* [77]. Dodatkowo do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono RCT > 50 pacjentów, które nie zostały włączone do analizy głównej ze względu na nie spełnienie założonych kryteriów PICOS (nieadekwatna grupa kontrolna) oraz badania nierandomizowane analizujące MOM w postaci maści raz dziennie.

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej MOM w pierwszej kolejności zostanie przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań obserwacyjnych, w przypadku braku zidentyfikowania tego typu badań, zostaną włączone badania eksperymentalne bez randomizacji.

10 Podsumowanie

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie schematu PICO(S).

Tabela 17 PICO(S)

PICO(S)	
Populacja	<p>Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje dorosłych i dzieci powyżej 6 roku życia z wszelkimi stanami zapalnymi i świądem skóry reagującymi na leczenie miejscowe GKS takimi jak łuszczyca, atopowe zapalenie skóry oraz kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia lub alergiczne.</p> <p>Produktu leczniczego <i>Momecutan</i>[®] nie należy stosować u dzieci poniżej 6 lat, ze względu na brak wystarczającego doświadczenia klinicznego. Zatem populacja docelowa będzie obejmować pacjentów powyżej 6 r.ż.</p>
Interwencja	Furoinian mometazonu (mometazon, MOM), 1 mg/g (0,1%) w postaci maści podawany raz dziennie. Dawkowanie zgodne z ChPL.
Komparator	Propionian fluorkazonu (FLU), 0,05 mg/g (0,005%) w postaci maści podawany raz lub dwa razy dziennie. Dawkowanie zgodne z ChPL.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe w analizie klinicznej:</p> <p>Istotne kliniczne w kontekście ocenianej jednostki choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź na leczenie (poprawa określonej zmiany); ▪ Jakość życia; ▪ Satysfakcja z leczenia; ▪ Utraty pacjentów z badania; ▪ Zdarzenia niepożądane. <p>Punkty końcowe analizy ekonomicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY); ▪ Lata życia skorygowane o jakość (QALY). <p>Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wpływ na budżet płatnika publicznego (NFZ); ▪ Wpływ na budżet świadczeniobiorcy (pacjenta z powodu współpłacenia za leki); ▪ Organizacja systemu ochrony zdrowia; ▪ Aspekty etyczne i społeczne.
Typ badania	<p>Zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA, badania pierwotne o najwyższej wiarygodności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej. <p>W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględniane dane z następujących źródeł: ChPL, oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPL i FDA. Ponadto, zostaną przeszukane światowe bazy danych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych: FDA (baza FAERS); <i>Database of Adverse Event Notifications</i> (DAEN). Dodatkowo do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono RCT >50 pacjentów, które nie zostały włączone do analizy głównej ze względu na nie spełnienie założonych kryteriów PICO(S) (nieadekwatna grupa kontrolna) oraz badania nierandomizowane analizujące MOM w postaci maści raz dziennie.</p> <p>W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dla skuteczności praktycznej MOM w pierwszej kolejności zostanie przeprowadzone systematyczne wyszukiwanie pod kątem identyfikacji badań obserwacyjnych, w przypadku braku zidentyfikowania tego typu badań, zostaną włączone badania eksperymentalne bez randomizacji.</p>

11 Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
[Redacted]	Analiza problemu decyzyjnego
[Redacted]	Analiza problemu decyzyjnego
[Redacted]	Analiza problemu decyzyjnego
[Redacted]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia
[Redacted]	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia

Data zakończenia analizy: 29 luty 2016 r.

Zgodnie z procedurami firmy NUEVO HTA raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, obejmującej kontrolę merytoryczną, kontrolę obliczeń oraz korektę językową.

12 Załączniki

12.1 Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki i stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych. Stan finansowania został przedstawiony zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2016 r. [70] kortykosteroidy do stosowania na skórę są finansowane aktualnie w Polsce w ramach refundacji aptecznej w dwóch grupach limitowych:

- Grupa limitowa: 55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania;
- Grupa limitowa: 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania.

Tabela 18 Kortykosteroidy do stosowania na skórę refundowane w Polsce [70]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość lim. fin. [PLN]	Poziom odpłatność	WDŚ [PLN]
Grupa limitowa 55.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o słabej i średniej sile działania							
Hydrokortyzon	Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g, 1 tuba po 15 g	3,02	3,17	4,45	4,45	50%	2,23
	Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml, 20 ml	4,62	4,85	6,54	5,93	50%	3,58
Grupa limitowa 56.0 Kortykosteroidy do stosowania na skórę - o dużej sile działania							
Klobetazol	Dermovate, krem, 0,5 mg/g, 25 g (tuba)	8,32	8,74	11,86	11,23	50%	6,25
	Dermovate, maść, 0,5 mg/g, 25 g (tuba)	8,32	8,74	11,86	11,23	50%	6,25
	Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml, 25 ml (but.)	8,32	8,74	11,86	11,23	50%	6,25
	Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml, 50 ml (butelka)	16,63	17,46	22,45	22,45	50%	11,23
	Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml, 50 ml	14,9	15,65	20,64	20,64	50%	10,32

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, opakowanie	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość lim. fin. [PLN]	Poziom. odpłatności	WDS [PLN]
	Dermovate, roztwór na skórę, 0,5 mg/ml, 25 ml	6,56	6,89	10,01	10,01	50%	5,01
Flutykazon	Cutivate, krem, 0,5 mg/g, 15 g	8,64	9,07	11,14	6,74	50%	7,77
	Cutivate, maść, 0,05 mg/g, 15 g	8,64	9,07	11,14	6,74	50%	7,77

WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

12.2 Hydrokortyzon [81, 88]

Działanie

Główny kortykosteroid kory nadnerczy otrzymywany syntetycznie. W stężeniu fizjologicznym zapewnia równowagę metaboliczną gospodarki białkowo-węglowodanowej, zwiększa wytwarzanie glikogenu i rozpad białek w wątrobie, a także powoduje mobilizację tłuszczów i zwiększenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. Wykazuje niewielką aktywność mineralokortykosteroidową: zatrzymuje w organizmie sód i chlor, zwiększa wydalanie wapnia, potasu i fosforu z moczem. Przejściowo hamuje podwzgórze i przysadkę. W większych stężeniach wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne i przeciwświądowe. Wpływa objawowo na rozwój zapalenia, nie działając na przyczynę. Zmniejsza gromadzenie się leukocytów i ich adhezję do śródbłonna, hamuje proces fagocytozy i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofili, monocytów, blokuje zależne od IgE wydzielanie histaminy i leukotrienów. Hamuje syntezę i uwalnianie cytokin: interferonu- γ , interleukin IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , GM-CSF. Hamując aktywność fosfolipazy A2 poprzez lipokortynę, nie dopuszcza do uwalniania kwasu arachidonowego, a w konsekwencji do syntezy mediatorów zapalenia (leukotrienów i prostaglandyn). Hamuje przepuszczalność naczyń kapilarnych, zmniejsza obrzęk. Hamuje procesy immunologiczne i wytwarzanie przeciwciał. Pobudza wydzielanie żołądkowe. Stosowany miejscowo wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwuczuleniowe, przeciwobrzękowe i przeciwświądowe. Wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego, t_{max} wynosi 1 h. W ponad 90% wiąże się z białkami osocza. Działanie lecznicze utrzymuje się przez 6 h, a t_{1/2} wynosi 1,5 h. Hydrokortyzon nie przenika przez łożysko i barierę krew-mózg. Wydalany jest głównie z moczem.

Wskazania

Leczenie miejscowe: atopowe zapalenie skóry, liszaj rumieniowaty, rumień wielopostaciowy, liszaj płaski o nasilonym świądzie, łojotokowe zapalenie skóry, różne postaci wyprysku, zwłaszcza wyprysk zliszajowaciasty, łuszczyca

owłosionej skóry głowy, łuszczyca zadawniona, świerzbiczka, kontynuacja leczenia silnie działającymi GKS.

Dawkowanie

Leczenie miejscowe: 2-3 razy na dobę nakładać na zmiany skórne. Na skórę twarzy nie stosować dłużej niż przez 3 dni.

Przeciwwskazania

Bezwzględny przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na składniki preparatu. Ponadto, nie należy stosować: w zakażeniach bakteryjnych, wirusowych lub grzybiczych, w trądziku zwykły lub różowatym, w atrofii, w nowotworach i stanach przednowotworowych skóry, w dermatitis perioralis, na zmiany gruźlicze skóry, na otwarte rany i uszkodzoną skórę, we współistniejącej grzybicy układowej.

12.3 Flutykazon [82, 90]

Działanie

Syntetycznie otrzymywany fluorowany kortykosteroid. Stosowany jest głównie dzięki swemu działaniu przeciwzapalnemu, przeciwświądowemu, zwiężającemu naczynia i immunosupresyjnemu. W badaniach flutykazon w 66% zmniejszał liczbę eozynofili w błonie śluzowej nosa, a w 39% liczbę komórek bazofilnych. Podobnie jak inne glikokortykosteroidy, również flutykazon nie usuwa natychmiast objawów alergicznych. Ustępowanie objawów u niektórych pacjentów obserwowano ok. 12 h po podaniu, a pełne działanie kliniczne występuje po 4-7 dniach. Wykazuje najmniejszą dostępność biologiczną ze wszystkich steroidów stosowanych miejscowo (po podaniu wziewnym 12-28%, w nebulizacji 8%, donosowym 0,06%, doustnym <1%), dzięki czemu słabo wpływa na działanie osi podwzgórze-przysadka mózgowo-nadnercza. Stężenia flutykazonu w osoczu przekraczały poziom detekcji (50 pg/ml) tylko wówczas, gdy przekraczano zalecane dawki. Flutykazon w 91-99% łączy się z białkami osocza. Wykazuje dużą lipofilność. Czas retencji w błonie śluzowej oskrzei po inhalacji wynosi >20 h, a t_{1/2} kompleksu steroid-receptor >18 h. Jest metabolizowany w wątrobie, podlega efektowi „pierwszego przejścia” w 99%. t_{1/2} eliminacji po podaniu i.v. wynosi ok. 15,1 h, wydalany jest z kałem i częściowo z moczem.

Wskazania [90]

Flutykazonu propionian w postaci maści do stosowania miejscowego jest silnym kortykosteroidem wskazanym dla osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia w leczeniu reagujących na leczenie kortykosteroidami chorób skóry, takich jak:

- atopowe zapalenie skóry (w tym wyprysk atopowy i dziecięcy),

- wyprysk piennek, wyprysk kropelkowy,
- alergiczny wyprysk kontaktowy,
- świerzbieżka guzkowa,
- świerzbieżka ograniczona,
- łuszczyca (z wyłączeniem zmian uogólnionych),
- liszaj płaski,
- tocznia rumieniowata - postać skórna (DLE, DDLE) - jako leczenie wspomagające,
- łojotokowe zapalenie skóry - jako leczenie wspomagające,
- duże odczyny po ukąszeniach owadów.

Produkt leczniczy *Cutivate*[®], maść może być stosowany w erytrodermiach, jako ograniczone miejscowe leczenie wspomagające kortykoterapię ogólną.

Dawkowanie [90]

Niewielką ilością produktu leczniczego należy pokrywać chorobowo zmienione miejsca na skórze 1 lub 2 razy na dobę aż wystąpi poprawa, przez okres do 4 tygodni. Następnie należy zmniejszyć częstość jego stosowania lub zastosować produkt o słabszej sile działania. Nie należy nakładać na leczoną skórę emolientu bezpośrednio po nałożeniu produktu - można go zastosować dopiero po wchłonięciu produktu. Jeśli po zastosowaniu produktu leczniczego nie ma poprawy (u dzieci zwykle po 7 dniach leczenia, u dorosłych po 2 - 4 tygodniach), należy zweryfikować diagnozę.

Jest on szczególnie wskazany do stosowania na suche, liszajowate, łuszczące się zmiany skórne.

Dzieci powyżej 1 roku życia

U dzieci częściej występują miejscowe i ogólne działania niepożądane kortykosteroidów po ich podaniu na skórę, w związku z tym dzieci w porównaniu do dorosłych wymagają krótszych okresów terapii oraz leczenia produktami zawierającymi kortykosteroidy o mniejszej sile działania. Należy upewnić się, że zastosowana została najmniejsza wymagana dawka produktu. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u dzieci dłużej, niż przez 4 tygodnie.

Dzieci poniżej 1 roku życia

Flutykazonu propionian jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

Pacjenci w wieku podeszłym

W badaniach klinicznych nie stwierdzono istotnych różnic w odpowiedzi na leczenie flutykazonu propionianem u osób w podeszłym wieku, w porównaniu do osób młodszych. U osób w podeszłym wieku częściej występują zaburzenia czynności wątroby lub nerek, co może spowodować wolniejszą eliminację leku

z organizmu i wystąpienie działania ogólnego. Dlatego należy stosować możliwie najmniejszą dawkę produktu leczniczego i przez najkrótszy czas. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby W przypadku wchłaniania się i wystąpienia działań ogólnych (gdy produkt stosowany jest na dużą powierzchnię przez długi okres czasu) metabolizm i eliminacja mogą być spowolnione i w związku z tym zwiększa się ryzyko toksyczności ogólnoustrojowej. Dlatego należy stosować możliwie najmniejszą wskazaną dawkę produktu leczniczego przez najkrótszy czas.

Atopowe zapalenie skóry (wyprysk atopowy)

W atopowym zapaleniu skóry w miarę uzyskiwania poprawy, leczenie flutykazonu propionianem należy stopniowo wycofywać, a w terapii podtrzymującej powinny być stosowane emolienty. W przypadku nagłego zaprzestania leczenia flutykazonem propionianu może pojawić się efekt z odbicia (*rebound*).

Przeciwwskazania [90]

Nie stosować produktu leczniczego *Cutivate*[®], maść w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na flutykazonu propionian lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- wirusowe infekcje skóry (np. opryszczka i ospa wietrzna),
- trądzik różowaty,
- trądzik pospolity,
- zapalenie skóry okolicy ust,
- świąd okolicy odbytu i narządów płciowych,
- świąd bez zapalenia,
- choroby skóry u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia, w tym przebiegające ze zmianami zapalnymi i w wyprysku pieluszkowym.

Stosowanie flutykazonu propionianu maści jest nie wskazane w leczeniu zakażonych zmian skórnych (zakażenia bakteryjne lub grzybicze).

12.4 Klobetazol [83, 89]

Działanie

Syntetycznie otrzymywany glikokortykosteroid, zaliczany do grupy o bardzo silnym efekcie działania. Preparat przeznaczony jest wyłącznie do leczenia dermatologicznego. Podobnie jak inne kortykosteroidy, klobetazol stosowany jest w dermatologii głównie dzięki swemu działaniu przeciwzapalnemu, przeciwświądowemu, zwiężającemu naczynia i immunosupresyjnemu. Pomimo że fizjologiczne, farmakologiczne i kliniczne działanie kortykosteroidów jest dobrze znane, dokładny mechanizm ich działania nadal pozostaje

niewyjaśniony. Klobetazol wykazuje wpływ na działanie osi podwzgórze-przysadka mózgowa-nadnercza, jednak działanie to jest przejściowe i odwracalne. Klobetazol po podaniu miejscowym w niewielkim stopniu wchłania się ze skóry (po zastosowaniu w postaci szamponu wchłonięciu ulega 0,1% dawki). Po wchłonięciu steroidy podawane miejscowo, podobnie jak te podawane ogólnie, ulegają w różnym stopniu związaniu z białkami osocza, są metabolizowane w wątrobie i wydalone przede wszystkim z moczem, a częściowo z żółcią.

Wskazania

Krótkotrwałe leczenie dermatoz wrażliwych na działanie kortykosteroidów, takich jak łojotokowe zapalenie skóry, wyprysk, dermatozy kontaktowe z nasilonym odczynem zapalnym lub lichenizacją, atopowe zapalenie skóry, łuszczyca (w tym umiarkowana łuszczyca owłosionej skóry głowy), świąd odbytu i sromu, ciężkie oparzenia słoneczne, wyprysk tarczowaty, przerostowy liszaj płaski, ostry wyprysk alergiczny, świerzbiączka.

Dawkowanie

Miejsca zmienione chorobowo należy smarować 1–2 ×/d 0,05% maścią lub kremem do uzyskania poprawy. Leczenie nie powinno trwać dłużej niż 2–4 tyg. bez kontroli lekarskiej. W razie potrzeby można zastosować opatrunek okluzyjny. Szampon oraz roztwór stosować wyłącznie na owłosioną skórę głowy; płyn stosować 2 ×/d nanosząc cienką warstwę na miejsca chorobowo zmienione, stosować po umyciu głowy; szampon nanosić bezpośrednio na suchą skórę 1 ×/d: zmienione chorobowo miejsca na skórze głowy należy starannie pokryć szamponem (do pokrycia skóry całej głowy wystarczy ok. 7,5 ml preparatu), preparat wmasować w skórę i pozostawić na niej przez 15 min, następnie spłukać wodą; leczenie nie powinno trwać dłużej niż 4 tyg.; gdy tylko zaobserwuje się poprawę kliniczną, należy zwiększyć odstępy między podaniem kolejnych dawek lub zastosować inną metodę leczenia. Szampon można stosować wielokrotnie w celu opanowania zaostrzeń choroby.

Przeciwwskazania

W postaci maści, kremu: nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, trądzik pospolity i różowaty, zapalenie skóry okolicy ust, wirusowe zakażenia skóry, zmiany skórne pierwotnie zakażone grzybami i/lub bakteriami, świąd odbytu i narządów płciowych. Należy zachować ostrożność, stosując kortykosteroidy w okolicach, gdzie skóra jest szczególnie cienka i delikatna (twarz, szyja, narządy płciowe, grzbiety rąk i stóp) oraz w fałdach skóry, a także na uszkodzoną skórę. Unikać stosowania na powieki i ich okolicę u chorych na jaskrę lub zaćmę. Preparatu nie należy stosować długotrwale i na dużej powierzchni skóry. Ostrożnie stosować u chorych na łuszczycę. Płynu nie stosować w przypadku nadwrażliwości na którykolwiek składnik preparatu

oraz zakażeń owłosionej skóry głowy. Maści i kremu nie należy stosować dłużej niż 2–4 tyg. ani przekraczać całkowitej dawki 50 g preparatu/tydz.; szamponu nie stosować dłużej niż 4 tyg. Maści i kremu nie stosować u dzieci do 12. rż.; stosowanie w postaci szamponu jest przeciwwskazane u dzieci do 2. rż., ponadto nie zaleca się stosowania szamponu u osób do 18. rż. Szampon stosować wyłącznie na owłosioną skórę głowy; jeśli dostanie się do oczu, przepłukać je dużą ilością wody.

12.5 Poziom dowodów i stopień rekomendacji

Tabela 19 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych AAD [45, 46]

Poziom dowodów	Definicja
Klasa I	Wysokiej jakości dowody naukowe odnoszące się do populacji docelowej (dowody naukowe oceniające punkty końcowe istotne dla pacjenta: zachorowalność, śmiertelność, poprawa, redukcja kosztów, jakość życia).
Klasa II	Ograniczona jakość dowodów naukowych odnoszących się do populacji docelowej.
Klasa III	Inne dowody naukowe opierające się na wytycznych klinicznych, opiniach eksperckich, seriach przypadków; dowody naukowe zorientowane na chorobę (dowody naukowe oceniające np. surogaty, które mogą lub nie odzwierciedlają poprawy wyników leczenia).
Stopień rekomendacji	Definicja
A	Rekomendacja oparta na spójnych i wysokiej jakości dowodach naukowych bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej.
B	Rekomendacja oparta na niespójnych lub ograniczonych dowodach naukowych bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej.
C	Rekomendacja oparta na wytycznych klinicznych, opiniach eksperckich, seriach przypadków, dowodach naukowych zorientowanych na chorobę.

Tabela 20 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych SIGN [48, 49]

Poziom dowodów	Definicja
1++	Wysokiej jakości dowody naukowe (metaanalizy, przeglądy systematyczne z RCT, RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędu).
1+	Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT z niskim ryzykiem wystąpienia błędu.
1-	Metaanalizy, przeglądy systematyczne, RCT obciążone wysokim ryzykiem błędu.
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne z badaniami kliniczno-kontrolnymi lub kohortowymi Wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne obciążone niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu oraz z wysokim prawdopodobieństwem istnienia związku przyczynowego.
2+	Prawidłowo przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone niskim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu oraz z umiarkowanym prawdopodobieństwem istnienia związku przyczynowego.
2-	Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone wysokim ryzykiem wystąpienia czynników zakłócających lub błędu oraz wysokim ryzykiem braku istnienia związku przyczynowego.
3	Badania nieanalityczne np. serie przypadków, opisy przypadków.
4	Opinie eksperckie

Stopień rekomendacji	Definicja
A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT oceniane jako 1++, z bezpośrednim odniesieniem do populacji docelowej; lub dowody naukowe składające się głównie z badań ocenionych jako 1+, z bezpośrednim odniesieniem do populacji docelowej, i wykazujące spójność wyników
B	Dowody naukowe składające się głównie z badań ocenionych jako 2++ z bezpośrednim odniesieniem do populacji docelowej; i wykazujące spójność wyników lub ekstrapolowane dowody naukowe z badań ocenianych jako 1++ lub 1+
C	Dowody naukowe składające się głównie z badań ocenionych jako 2+ z bezpośrednim odniesieniem do populacji docelowej; i wykazujące spójność wyników lub ekstrapolowane dowody naukowe z badań ocenianych jako 2++
D	Poziom dowodów naukowych 3 lub 4, lub ekstrapolowane dowody naukowe z badań ocenianych jako 2+

Tabela 21 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych EDF [50]

Poziom dowodów	Stopień rekomendacji
1a (metaanalizy z RCT), 1b (RCT)	A
2a (przeglądy systematyczne z badań kohortowych), 2b (badania kohortowe i RCT niskiej jakości), 3a, (przeglądy systematyczne z badań kliniczno-kontrolnych) 3b (badania kliniczno-kontrolne)	B
4 (serie przypadków lub case cohort studies lub badania kohortowe niskiej jakości)	C
Opinie eksperckie	D

Tabela 22 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych ESCD [47]

Poziom dowodów	Stopień rekomendacji
1 =wysoka (RCT wysokiej jakości)	A =silna=rekomendowane
2=średnia (RCT z ograniczeniami metodologicznymi nb. brak zaślepienia)	B=slaba=sugerowane
3=niska lub bardzo niska (RCT z powazanymi ograniczeniami metodologicznymi)	0=otwarte=możliwe do zastosowania

Tabela 23 Poziom dowodów naukowych wg wytycznych AAFP [32]

Poziom dowodów	Definicja
A	Spójne, dobra jakość danych, ukierunkowanych na pacjenta
B	Niespójne lub ograniczona jakość danych ukierunkowanych na pacjenta
C	Konsensus, powszechna praktyka, ekspertyzy, serie przypadków

Tabela 24 Poziom dowodów i stopień rekomendacji wg wytycznych BAD [31]

Sila rekomendacji	Definicja
A	Wysoka jakość dowodów na stosowanie procedury
B	Ograniczona jakość dowodów na stosowanie procedury
C	Słaba jakość dowodów na stosowanie procedury
D	Ograniczona jakość dowodów uzasadniających odrzucenie stosowania procedury
E	Istnieją wysokie jakości dowody uzasadniające odrzucenie stosowania procedury
Jakość dowodów naukowych	Definicja
I	Dowody uzyskane z co najmniej jednego odpowiednio zaprojektowanego badania z randomizacją
II,I	Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań kontrolnych bez randomizacji
II,II	Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych, wykonanych w więcej niż jednym ośrodku
III,III	Dowody zebrane z serii przypadków
III	Opinie ekspertów w oparciu o ich doświadczenie kliniczne, badania opisowe, sprawozdania komisji ekspertów
IV	Dowody niewystarczające ze względu na problemy związane z metodologią

12.6 Algorytm postępowania w leczeniu miejscowym – łuszczyca [42]



12.7 Kwestionariusz BSA

Tabela 25 Kwestionariusz BSA [20]

Okolica ciała	Maksymalna powierzchnia	BSA
Głowa i szyja	9%	___%
Prawa kończyna górna	9%	___%
Lewa kończyna górna	9%	___%
Klatka piersiowa	9%	___%
Brzuch	9%	___%
Górna część pleców	9%	___%
Dolna część pleców	9%	___%
Prawe udo	9%	___%
Lewe udo	9%	___%
Prawe podudzie	9%	___%
Lewe podudzie	9%	___%
Zewnętrzne narządy płciowe	1%	___%
RAZEM	100%	BSA całkowite ___%

12.8 Kwestionariusz DLQL

Tabela 26 Kwestionariusz DLQI [21]

Pytanie	Bardzo mocno – 3pkt	Bardzo – 2 pkt	Trochę – 1 pkt	Wcale – 0 pkt	Nie dotyczy
1. W jakim stopniu odczuwał/a Pan/Pani w ostatnim tygodniu swędzenie, bolesność, pieczenie lub mrowienie skóry?					
2. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia był/a Pan/Pani zaniepokojony/a lub zaniepokojona/a stanem swojej skóry?					
3. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w robieniu zakupów, wykonywaniu prac domowych czy ogrodniczych?					

4. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani ubiór?					
5. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne wpływały na Pana/Pani życie towarzyskie lub spędzanie wolnego czasu?					
6. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne przeszkadzały Panu/Pani w uprawianiu sportu?					
7. Czy w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne uniemożliwiły Panu/Pani pracę lub naukę? Jeśli odpowiedział Pan/Pani „Nie”, to w jakim stopniu w ostatnim tygodniu dolegliwości skórne Pana/Pani utrudniały Panu/Pani pracę zawodową lub naukę?	Tak/Nie/Nie dotyczy				
8. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia dolegliwości skórne stanowiły problem w kontakcie z partnerem lub partnerką, przyjaciółmi lub rodziną?					
9. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia stan Pana/Pani skóry utrudniał współżycie seksualne lub spędzanie wolnego czasu?					
10. W jakim stopniu w okresie ostatniego tygodnia leczenie dolegliwości skórnych stanowiło dla Pana/Pani problem, taki jak np. Utrudnienie w utrzymaniu porządku czy nadmierne zaabsorbowanie czasu?					

12.9 Kwestionariusz PASI

Tabela 23 Kwestionariusz PASI [19]

	Głowa	Tułów	Kończyny górne	Kończyny dolne
Rumień (E)				
Naciek (I)				
Złuszczenie (D)				
E+I+D				
Powierzchnia skóry (A)				
(E+I+D) x A				
Współczynnik	... x 0,1	... x 0,2 x 0,3 x 0,4

Głowa	
Tułów	+
Kończyny górne	+
Kończy dolne	+
PASI	=

12.10 Skala SCORAD

Tabela 27 Skala SCORAD [24]

Zmienna	Ocena
I. Rozległość zmian skórnych ocen wg reguły dziewiątek	
II. Nasilenie zmian skórnych (rumień, obrzęk/grudki, sączenie/strupki, nadżerki, lichenizacja, suchość skóry – dotyczy skóry niezmiętej zapalnie) UWAGA! Ocenie podlega średnia reprezentatywna okolica ciała pacjenta. Skala: 0 – brak zmian 1 – niewielkie zmiany 2 – umiarkowane nasilenie 3 – nasilone zmiany	

III. Objawy subiektywne świądu i zaburzeń snu
ocena w skali analogowej 0-10 (dotyczy
ostatnich 3 dni)

$$\text{SCORAD} = A/5 + 7B/2 + C$$

12.11 Wskaźnik EASI

Poszczególne składowe uwzględniane we wskaźniku EASI:

A. Obszar/rozległość podlegająca ocenie:

- Głowa/szyja
- Tułów
- Kończyny górne
- Kończyny dolne

B. Nasilenie stanu zapalnego:

- Rumień (E)
- Nacieki/grudki (I)
- Nadżerki/przeczosy (Ex)
- Lichenizacja (L)

Ocena nasilenia stanu zapalnego przeprowadzana jest dla każdego z czterech obszarów.

Skala:

- 0 – brak objawów
- 1 – delikatne nasilenie
- 2 – średnie nasilenie
- 3 – duże nasilenie

AS (ang. *area square*) wyrażony jest w skali 7 pkt, zależnej od odsetka powierzchni zajętej przez zmiany chorobowe:

- 0- bez zmian
- 1- 1-9%
- 1- 10-29%
- 2- 30-49%
- 3- 50-69%
- 4- 70-89%
- 5- 90-100%

Tabela 28 Wskaźnik EASI [24]

Obszar	Obliczenia
Głowa/szyja	$(E+I+Ex+L) \times AS \times 0,1 =$
Tułów	$E+I+Ex+L) \times AS \times 0,3 =$
Kończyny górne	$E+I+Ex+L) \times AS \times 0,2 =$
Kończyny dolne	$E+I+Ex+L) \times AS \times 0,4 =$
EASI =	SUMA WARTOŚCI 4 OBSZARÓW

12.12 Wskaźnik W-AZS

Tabela 29 I. Ocena świądu i zaburzeń snu u chorych na atopowe zapalenie skóry [24]

Ocena świądu i zaburzeń snu u chorych na atopowe zapalenie skóry		Skala punktów
A. OCENA ŚWIADU:		
I. Brak świądu		0
II. Świąd obecny:		
Rozległość:	1. Świąd o pojedynczej lub o kilku lokalizacjach	2
	2. Świąd skóry całego ciała	6
Częstotliwość:	1. Napady świądu krótkotrwałe – do 30 min	2
	2. Napady świądu długotrwałe	4
	3. Stały świąd	8
Nasilenie:	1. Świąd niewymagający drapania	2
	2. Świąd wymagający drapania	4
	3. Niepokój i rozdrażnienie wywołane świądem	8
B. OCENA ZABURZEŃ SNU		
Zaburzenia snu	1. Brak zaburzeń	0
	2. Trudności w zasypianiu	3
	3. Przebudzenia w nocy wywołane świądem	6
	4. Bezsenność	12
RAZEM (A+B)		

Tabela 30 II Ocena rozległości i nasilenia stanu zapalnego skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry [24]

Rozległość zmian skórnych	A	Nasilenie stanu zapalnego skóry				B	$\frac{A \times B}{10}$
		Rumień, obrzęk	Pęcherzyki, nadżerki	Strupy, złuszczenie	Liczenizacja, przebarwienia		
1. Twarz z szyją	(...) x 1 =	(...x3) +	(...x3) +	(... x 2) +	(...) =
2. Głowa owłosiona z karkiem	(...) x 1 =	(...x3) +	(...x3) +	(... x 2) +	(...) =
3. Przednia powierzchnia tułowia	(...) x 4 =	(...x3) +	(...x3) +	(... x 2) +	(...) =
4. Tylna powierzchnia tułowia	(...) x 4 =	(...x3) +	(...x3) +	(... x 2) +	(...) =
5. Prawe ramię	(...) x 1 =	(...x3) +	(...x3) +	(... x 2) +	(...) =
6. Prawe przedramię z ręką	(...) x 1 =	(...x3) +	(...x3) +	(... x 2) +	(...) =
7. Lewe ramię	(...) x 1 =	(...x3) +	(...x3) +	(... x 2) +	(...) =
8. Lewe przedramię z ręką	(...) x 1 =	(...x3) +	(...x3) +	(... x 2) +	(...) =
9. Prawe udo	(...) x 2 =	(...x3) +	(...x3) +	(... x 2) +	(...) =
10. Prawe podudzie ze stopą	(...) x 2 =	(...x3) +	(...x3) +	(... x 2) +	(...) =
11. Lewe udo	(...) x 2 =	(...x3) +	(...x3) +	(... x 2) +	(...) =
12. Lewe podudzie ze stopą	(...) x 2 =	(...x3) +	(...x3) +	(... x 2) +	(...) =
Skala ocen:	0 – brak zmian 1= 1-10% zajętej powierzchni 2= 11-30% zajętej powierzchni 3= 31-100% zajętej powierzchni	Skala ocen:	0 – brak zmian 1 – słabo nasilone 2 – średnio nasilone 3 – znacznie nasilone			RAZEM

Całkowita wartość wskaźnika W-AZ S obejmuje sumę punktów uzyskanych z ocen objawów podmiotowych i przedmiotowych wg wzoru:

$$W-AZS = I + II$$

I – świąd i zaburzenia snu

II – rozległość i nasilenie stanu zapalnego skóry

13 Spis tabel

Tabela 1 Typy łuszczycy [8].....	14
Tabela 2 Punktacja w skali PASI [19].....	15
Tabela 3 Klasyfikacja europejska miejscowych kortykosteroidów w zależności od siły działania [3]	20
Tabela 4 Klasyfikacja amerykańska miejscowych kortykosteroidów w zależności od siły działania [1, 3]	21
Tabela 5 Fazy w przebiegu AZS [24].....	27
Tabela 6 Kryteria większe i kryteria mniejsze atopowego zapalenia skóry wg <i>Hanifina i Rajka</i> [23].....	28
Tabela 7 Etiologia i patogenezę KZS.....	33
Tabela 8 Polskie dane epidemiologiczne - łuszczycą	36
Tabela 9 Kalkulacja populacji pacjentów z łuszczycą	37
Tabela 10 Polskie dane epidemiologiczne dotyczące wszelkich stanów zapalnych i świądu skóry (AZS, KZS, wyprysk).....	38
Tabela 11 Kalkulacja populacji pacjentów z zapaleniem skóry (AZS, KZS).....	41
Tabela 12 Wytyczne kliniczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dla leczenia miejscowego atopowego zapalenia skóry oraz łuszczycy [12, 37, 40]	43
Tabela 13 Zagraniczne wytyczne kliniczne dla leczenia miejscowego atopowego zapalenia skóry, łuszczycy oraz kontaktowego zapalenia skóry [41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 32, 31, 33].....	45
Tabela 14 Informacje dotyczące rejestracji leku <i>Mometan</i> [®]	53
Tabela 15 Rekomendacje zagraniczne dla mometazonu.....	54
Tabela 16 Decyzje refundacyjne dla mometazonu w postaci maści.....	55
Tabela 17 PICO(S).....	65
Tabela 18 Kortykosteroidy do stosowania na skórę refundowane w Polsce [70].....	67
Tabela 19 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych AAD [45, 46]	74
Tabela 20 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych SIGN [48, 49].....	74
Tabela 21 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych EDF [50].....	75
Tabela 22 Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji wg wytycznych ESCD [47]	75
Tabela 23 Poziom dowodów naukowych wg wytycznych AAFP [32].....	76
Tabela 24 Poziom dowodów i stopień rekomendacji wg wytycznych BAD [31]	76
Tabela 25 Kwestionariusz BSA [20].....	78
Tabela 26 Kwestionariusz DLQI [21].....	78
Tabela 27 Skala SCORAD [24]	80
Tabela 28 Wskaźnik EASI [24]	82
Tabela 29 I. Ocena świądu i zaburzeń snu u chorych na atopowe zapalenie skóry [24].....	82
Tabela 30 II Ocena rozległości i nasilenia stanu zapalnego skóry u chorych na atopowe zapalenie skóry [24]	83

14 Spis diagramów

Diagram 1 Nazewnictwo zapalenia skóry. [1].....	11
Diagram 2 Klasyfikacja ciężkości łuszczycy zwyczajnej [12]	17

15 Referencje

1. Interna Szczeklika 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2012. s. 1955-1987-1998.
2. Juszkiewicz-Borowiec M, Michałak-Stoma A. Miejscowo stosowane preparaty glikokortykosteroidowe w terapii chorób skóry. <http://www.luszczycalublin.republika.pl/file/publikacje/steroidy.pdf> (stan na dzień: 10.11.2015 r.).
3. Kaszuba A, Pastuszka M, Kaszuba A. Miejscowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób skóry – zalecane standardy postępowania. Topical glucocorticosteroids in the treatment of dermatological diseases – the recommended standards. Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 5, 347–358.
4. Charakterystyka produktu leczniczego Momecutan® (furoinian mometazonu). Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: kwiecień 2015 r.
5. Langer A., Stapór W., Łuszczycyca zwykła – leczenie miejscowe, Przewodnik Lekarski, 2000, 5, s. 77-80.
6. Pietrzak Aldona. Łuszczycyca. s.53-55 w: Weller R. i wsp., Dermatologia kliniczna, 2011, wyd. Czelej.
7. Nockowski P., Baran W., Nowoczesne podejście do leczenia łuszczycy. Dermatologia, 2005. <http://www.terapia.com.pl/publ/id.126648,ed.111> (stan na 01.02.2016).
8. Łuczowska M., Żaba R., Łuszczycyca, Przewodnik lekarza, 2005, s. 38-49.
9. Naldi L., i wsp., Dietary factors and risk of psoriasis. Results of an Italian case-control study, British Journal of Dermatology 1996, 134, s. 101-106.
10. Higgins E., Alcohol, smoking and psoriasis, Clinical and Experimental Dermatology, 25 s. 107-110.
11. Wielowieyska-Szybińska D., Wojas-Pelc A., Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej, Postępy Dermatologii i Alergologii, 2012, XXIX, 2;123-127.
12. Szepietowski J. i wsp, Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycyca łagodna, łuszczycyca wieku dziecięcego, Przegląd Dermatologiczny, 2012/2 s. 83-95.
13. Szepietowski J. i wsp, Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycyca umiarkowana do łagodnej, Przegląd Dermatologiczny, 2014, 101, 455-472.
14. Romańska-Gocka K., Farmakoterapia łuszczycy, Terapia i leki, 2009, tom 65, nr 9, s. 647-654.
15. Lesiak Aleksandra, Postaci kliniczne łuszczycy, w: Tak, leczę łuszczycę, Poradnik dla pacjenta pod red. J. Narbutt http://luszczycyca24.pl/pliki/25/open/Poradnik_Luszczycyca.pdf (stan na 01.02.2016).
16. Narbutt J., Jak ocenić nasilenie łuszczycy plackowatej? w: Tak, leczę łuszczycę, Poradnik dla pacjenta, pod red. J. Narbutt, http://luszczycyca24.pl/pliki/25/open/Poradnik_Luszczycyca.pdf (stan na 01.02.2016).
17. Łuszczycyca poradnik dla pacjenta, ;http://www.wegweiser-psoriasis.de/resources/Broschuere_Psoriasis_Ein_Ratgeber_fuer_Patienten_Polnisch.pdf (stan na: 01.02.2016).
18. Jabłońska S., Majewski S., Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2005, rozdział: 12 s. 205-219.
19. Ocena zaawansowania łuszczycy – PASI, załącznik nr 11a do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011r.
20. Ocena zaawansowania łuszczycy – BSA, załącznik nr 11b do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011r.
21. Ocena zaawansowania łuszczycy – DLQI, załącznik nr 11c do Zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011r.
22. Woldan-Tambor A., Zawilska J., Atopowe zapalenie skóry (AZS) – problem XXI wieku, Terapia i leki, 2009, tom 65, nr 11, s. 804-811.
23. Wanat-Krzak M., Kurzawa R., Diagnostyka i leczenie wyprysku atopowego, Alergia, Astma, Immunologia, 2006, 11(1), s.11-21.

24. Gliński W., Kruszewski J., Siłny W., Kurzawa R., Czarnecka-Operacz M., Baran E., Szepietowski J., Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczno-lecznicze w atopowym zapaleniu skóry, Konsensus Grupy Roboczej Specjalistów Krajowych ds. Dermatologii i Wenerologii oraz Alergologii, Przewodnik Lekarza, 2005, 1, s.28-49.
25. Brucka-Stempkowska A., Kubik D., Lesiak A., Narbutt J., Atopowe zapalenie skóry – diagnostyka różnicowa zmian chorobowych, Alergia, Astma, Immunologia, 2009, 14(4), s. 223-229.
26. Waszczykowska E., Atopowe zapalenie skóry – postępowanie lecznicze, Przegląd Alergologiczny, 2004, tom 1, nr 1, s. 24-29.
27. Nowicki R., Co nowego w leczeniu atopowego zapalenia skóry?, Postępy Dermatologii i Alergologii XXVI, 2009/5 s.350-353.
28. Śpiewak R., Wyprysk kontaktowy, Postępy Dermatologii i Alergologii XXVI, 2009/5 s. 375-377.
29. Chomiczewska D., Kieć-Świerczyńska M., Kręcis B., Kontaktowe zapalenie skóry z podrażnienia, część I. Epidemiologia, Etiopatogeneza i Obraz kliniczny, Medycyna Pracy, 2008;59 (5) s. 409-419.
30. Mometazon w Medycyna Praktyczna.pl: <http://indeks.mp.pl/leki/desc.html?id=567> (stan na dzień 8.02.2016).
31. Bourke J., Coulson I., English J., Guidelines for the management of contact dermatitis: an update, British Journal of Dermatology, 2009, May; 160(5) s.946-954.
32. Ustaine R.P., Diagnosis and Management of contact dermatitis, Am Fam Physician, 2010, 1:82(3) s. 249-255.
33. Brasch J, Becker D, Aberer W. Guideline contact dermatitis: S1-Guidelines of the German Contact Allergy Group (DKG) of the German Dermatology Society (DDG), the Information Network of Dermatological Clinics (IVDK), the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Working Group for Occupational and Environmental Dermatology (ABD) of the DDG, the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Professional Association of German Dermatologists (BVDD) and the DDG. Allergo J Int. 2014;23(4):126-138.
34. Gliński W., Kaczmarski M., Krasowska D., Lecewicz-Toruń B., Mikołuc B., Rosińska-Borkowska. Zasady miejscowego stosowania kortykosteroidów u dzieci. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego i Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. PEDIATRIA POLSKA 2003, LXXVIII, 8.
35. Steven D. Resnick. Principles of topical therapy Pediatric Annals, 1998; 27: 171-176. (Zasady stosowania leków działających miejscowo w leczeniu chorób skóry u dzieci, tłumaczył lek. med. Przemko Kwinta Konsultował dr med. Zbigniew Starzycki). <http://www.mp.pl/artykuly/13075#7>.
36. Strona Ministerstwa Zdrowia <http://www.mz.gov.pl/leki/produkty-lecznicze>.
37. Siłny W, Czarnecka-Operacz M. Atopowe zapalenie skóry – współczesne poglądy na patomechanizm oraz metody postępowania diagnostyczno-leczniczego. Stanowisko grupy specjalistów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 5: 365–383.
38. No authors. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1993;186(1):23-31.
39. Siłny W. Punktowy wskaźnik oceny stanu klinicznego chorych na atopowe zapalenie skóry. Przegląd Dermatologiczny 1999, tom 86, nr 3.
40. Nowicki R, Trzeciak M. Atopic dermatitis: current treatment guidelines. Statement of the experts of the Dermatological Section, Polish Society of Allergology, and the Allergology Section (Atopowe zapalenie skóry – aktualne wytyczne terapeutyczne. Stanowisko ekspertów Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego i Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego). Polish Society of Dermatology. Postep Derm Alergol 2015; XXXII (4): 239–249.
41. Atopic eczema in children management of atopic eczema in children from birth up to the age of 12 years. Clinical Guideline December 2007 Funded to produce guidelines for the NHS by NICE.
42. Psoriasis Assessment and management of psoriasis. NCGC National Clinical Guideline Centre. Clinical Guideline. Methods, evidence and recommendations. October 2012.
43. Guidelines for the management of atopic eczema..Primary Care Dermatology Society & British Association of Dermatologists. Volume 39, October 2009.
44. Recommendations for the initial management of psoriasis. British Association of Dermatologists & Primary Care Dermatology Society. Volume 39, October 2009.

45. Menter A., MD, Chair, Korman N. J., Elmets C. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643-59.
46. Eichenfield L. F., Wynn L. Tom, Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71:116-32.
47. Diepgen T. L, Andersen K. E. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema – short version. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* Volume 13, Issue 1, pages 77–84, January 2015.
48. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), October 2010.
49. Management of atopic eczema in primary care. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). March 2011.
50. Ring J. Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis). Developed by the Guideline Subcommittee "Atopic Eczema" of the European Dermatology Forum. Expiry date: 12/2014.
51. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) www.aotm.gov.pl
52. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) <http://www.cadth.ca/>
53. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) <https://www.nice.org.uk/>
54. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group). <http://www.awmsg.org/>
55. SMC (Scottish Medicines Consortium) <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home>
56. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>
57. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) <http://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac>
58. HAS (Haute Autorite de Sante) <http://www.has-sante.fr/>
59. IRF (*Institute for Rational Farmakoterapi*) <http://www.irf.dk/en/>
60. Frequency of application of topical corticosteroids for atopic eczema, 2004, adres: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta81> (stan na dzień: 04.02.2016 r.)
61. PBS, refundacja mometazonu: <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=mometasone> (stan na dzień: 04.02.2016r.)
62. Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska), <http://www.bil.aptek.pl/> [data dostępu 1.04.2015]
63. PHARMAC (Nowa Zelandia): <http://www.pharmac.govt.nz/> [data dostępu: 12.02.2016]
64. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) <http://www.pbs.gov.au/> [data dostępu: 12.02.2016]
65. Danish Medicines Agency (Dania): <http://www.dkma.dk/> [data dostępu 12.02.2016]
66. Medical Product Database (Kela, Finlandia): <http://asiointi.kela.fi/> [data dostępu: 12.02.2016]
67. Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii): <http://ch.oddb.org/> [data dostępu: 12.02.2016]
68. Agenzia Italiana del Farmaco (Włochy): <http://www.agenziafarmaco.it/> [data dostępu: 12.02.2016]
69. Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania): <http://www.msps.es/> [data dostępu: 12.02.2016]
70. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 1 marca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66).
71. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
72. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf.
73. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.

74. Clinical Investigation of Corticosteroids Intended for Use on the Skin. Directive 75/318/EEC as amended. August 1987.
75. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
76. Baza zgłoszeń działań niepożądanych Stany Zjednoczone. baza FAERS. <https://www.druginformer.com/search/workbench/?tab=overview>.
77. Baza zgłoszeń działań niepożądanych. Australia. Database of Adverse Event Notifications (DAEN). <https://www.tga.gov.au/database-adverse-event-notifications-daen>.
78. Guideline on clinical investigation of medicinal Products indicated for the treatment of psoriasis. CPMP/EWP/2454/02. Jun 2005.
79. Kasznia-Kocot J. Wybrane aspekty jakości życia w atopowym zapaleniu skóry. *Medycyna Środowiskowa – Environmental Medicine* 2014, Vol. 17, No. 2, 42-51.
80. Kanikowska A. Zastosowanie oceny jakości życia chorych na łuszczycę w praktyce lekarskiej. *Nowiny Lekarskie* 2008, 77, 3, 195–203.
81. Hydrokortyzon_Medycyna Praktyczna; <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=364> [data dostępu: 12.02.2016 r.].
82. Flutykazon_Medycyna Praktyczna; <http://indeks.mp.pl/desc.php?id=321> [data dostępu: 12.02.2016 r.].
83. Klobetazol_Medycyna Praktyczna; <http://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=439> [data dostępu: 12.02.2016 r.].
84. Molin S, Abeck D. Mometasone Furoate: A Well-Established Topical Corticosteroid now with Improved Galenic Formulations. *J Clin Exp Dermatol Res* 2013, 4:3.
85. Prakash A. Topical Mometasone. A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in the Treatment of Dermatological Disorders. *Drugs* 1998 Jan; 55 (1): 145-163.
86. Żaba R, Mikołajczyk K. Miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe – zasady racjonalnego stosowania. *Przew Lek* 2004; 6: 61-69.
87. NUEVO HTA. Opinie ekspertów medycznych wykorzystane w analizie uzyskane drogą konsultacji bezpośrednich i mailowych: [redacted] Kraków 2016 r.
88. Charakterystyka produktu leczniczego: Hydrocortisonum AFP krem AFP(10 mg/g) - tuba 15 g.
89. Charakterystyka Produktu Leczniczego_Dermovate®
90. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cutivate, 0,05 mg/g, maść (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 17-03-2015 r.).
91. Zimmermann-Górska I, Szechiński J, Kucharz EJ, Kwiatkowska B, Wiland P. Zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa. W: Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, 2014. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.
92. Krajowy Zespół Ekspertów ds. Dermatologii (w tym Kaszuba Andrzej, Krajowy Konsultant w Dziedzinie Dermatologii i Wenerologii) Jaka jest przyszłość pacjentów chorych na łuszczycę w Polsce? http://www.luszczycalublin.republika.pl/file/umbrella/01plik_kaszuba.pdf (stan na dzień: 24.02.2016 r.)
93. Neneman Anna, Adamski Zygmunt. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2009, tom 3, nr 6, 447–453.
94. Neneman Anna. Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę. Uniwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu Wydział Nauk O Zdrowiu. Poznań 2011.
95. AOTMiT 79/2015. Rekomendacja nr 79/2015 z dnia 5 października 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.
96. AOTMiT 18/2015. Rekomendacja nr 18/2015 z dnia 23 marca 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.
97. Izabela Kupryś-Lipińska, Anna Elgatal, Piotr Kuna. Epidemiologia atopowego zapalenia skóry w populacji ogólnej mieszkańców województwa łódzkiego. *Epidemiology of atopic dermatitis in general population of Lodz province's citizens. Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009; 77: 145–151.
98. AOTM 1/1/2010. Stanowisko nr 1/1/2010 z dnia 4 stycznia 2010r. w sprawie finansowania aceponianu metylprednizolonu (Advantan®) w leczeniu wyprysku (atopowe zapalenie skóry, neurodermit), kontaktowego

- zapalenia skóry, wyprysku potnicowego, wyprysku niealergicznego, wyprysku u dzieci, w ramach wykazu leków refundowanych.
99. Brozek G, Lawson J, Szumilas D, Zejda J. Increasing prevalence of asthma, respiratory symptoms, and allergic diseases: Four repeated surveys from 1993-2014. *Respir Med.* 2015 Aug;109(8):982-90. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.010. Epub 2015 May 16.
 100. Sybilski AJ, Załewska M, Furmańczyk K, Lipiec A, Krzych-Falta E, Samoliński B. The prevalence of sensitization to inhalant allergens in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc.* 2015 Sep-Oct;36(5):e81-5. doi: 10.2500/aap.2015.36.3882.
 101. Dalgard Florence J., Gieler Uwe, Tomas-Aragones Lucia, Lien Lars et al. The Psychological Burden of Skin Diseases: A Cross-Sectional Multicenter Study among Dermatological Out-Patients in 13 European Countries. *Journal of Investigative Dermatology* (2015) 135, 984–991; doi:10.1038/jid.2014.530.
 102. Liebhart Jerzy, Dobek Rafał, Małolepszy Józef, Wojtyniak Bogdan, Krzysztof Pisiewicz A, Tadeusz Plusa A, Urszula Gładysz, THE PMSEAD INVESTIGATORS. The Prevalence of Allergic Diseases in Poland – the Results of the PMSEAD Study in Relation to Gender Differences. *Adv Clin Exp Med* 2014, 23, 5, 757–762.
 103. Wojciech Siłny, Leszek Bartoszak, Dorota Jenerowicz, Wioletta Żukiewicz-Sobczak, Małgorzata Goździewska. Prevalence of contact allergy in children suffering from atopic dermatitis, seborrheic dermatitis and in healthy controls. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2013, Vol 20, No 1, 55-60.
 104. Teresa Reduta, Joanna Bacharewicz, Anna Pawłoś. Patch test results in patients with allergic contact dermatitis in the Podlasie region. *Postep Derm Alergol* 2013; XXX, 6: 350–357.
 105. B. Björkstén, D. Dumitrascu, T. Foucard, N. Khetsuriani, R. Khaitov, M. Leja, G. Lis, J. Pekkanen, A. Priftianji, M.A. Riiikjäv. Prevalence of childhood asthma, rhinitis and eczema in Scandinavia and Eastern Europe. *Eur Respir J* 1998; 12: 432–437.
 106. Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.) <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-1,5.html> (ostatni dostęp 25.02.2016).
 107. Bewley A. Expert consensus: time for a change in the way we advise our patients to use topical corticosteroids. *Br. J. Dermatol.* 2008; 158: 917–920.
 108. Ference JD, Last AR. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician.* 2009 Jan 15;79(2):135-40.