



Rekomendacja nr 3/2020

z dnia 6 lutego 2020 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu
lecniczego: Triamhexal (triamcinolone acetonide)**

**we wskazaniach: świerzbieżka guzkowata, bliznowaciejące
zapalenie mieszków włosowych, bliznowiec, liszaj płaski, łysienie
czołowe bliznowaciejące, łysienie plackowate, łysienie uogólnione,
pemfigoid bliznowaciejący, sarkoidoza skórna, toczeń układowy,
trądzik odwrócony, twardzina ograniczona, zespół Melkerssona-
Rosenthala**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Triamhexal (*triamcinolone acetonide*) we wskazaniach: świerzbieżka guzkowata, bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, bliznowiec, liszaj płaski, łysienie czołowe bliznowaciejące, łysienie plackowate, łysienie uogólnione, pemfigoid bliznowaciejący, sarkoidoza skórna, toczeń układowy, trądzik odwrócony, twardzina ograniczona, zespół Melkerssona-Rosenthala.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Triamhexal (TrA, *triamcinolone acetonide*) we wszystkich wskazaniach wymienionych w zleceniu.

W przypadku wskazania jakim jest bliznowiec, wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą (Bao 2019) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu dopozostałych monoterapii. Autorzy przeglądu wnioskujeją jednak, że najbardziej efektywnym połączeniem leków może być acetonidu triamcynolon (TrA) z 5-fluorouracylem.

Terapia została wskazana przez wytyczne American Academy of Famili Physicians (AAFP 2009) jako zalecana terapia steroidami w iniekcjach, w tym TrA.

W przypadku wskazania: liszaj płaski, odnaleziono dwa badania randomizowane z grupami kontrolnymi odnoszącymi się do zastosowania TrA. Wyniki badania Young Chan Lee 2013



wskazują na zbliżoną skuteczność leczenia miejscowego poprzez iniekcje TrA oraz płukanie jamy ustnej TrA. Należy jednak wskazać, że częstość działań niepożądanych była znacznie niższa w przypadku miejscowego wstrzyknięcia TrA niż płukania jamy ustnej TrA. Wyniki badania Chuanxia Liu 2013, gdzie porównywano zastosowanie doogniskowe betametazonu oraz acetonidu triamcynolonu, wskazują jednak na wyższy odsetek osób wyleczonych, większe zmniejszenie obszaru zmian nadżerkowych oraz niższy odsetek uczestników z nawracającymi zmianami w przypadku leczenia betametazonem.

W odniesieniu do bezpieczeństwa nie wykazano ciężkich zdarzeń niepożądanych. W europejskich wytycznych The European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) oraz European Dermatology Forum (EDF 2018) w leczeniu skórno-śluzówkowym płaskiego w pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie m.in. acetonid triamcynolonu.

Wyniki randomizowanych badań z grupami kontrolnymi (Ustuner 2017, Devi 2015, Trink 2013 oraz Kuldeep 2011), gdzie u pacjentów zdiagnozowano łysienie plackowate, nie wskazują jednoznacznie na terapię, która wykazywałaby się najwyższą skutecznością. W badaniu CM Kuldeep 2011 wyniki wskazują na wyższość stosowania TrA względem pianki zawierającej walerianian betametazonu lub maści z takrolimusem. Podobnie w badaniu Devi 2015, odnotowano istotnie statystycznie wyższą skuteczność iniekcji TrA niż stosowanie kremu z walerianianem betametazonu.

Brytyjskie wytyczne British Association of Dermatologists (BJD 2012) wskazują na możliwość zastosowania kortykosteroidów w iniekcji, w tym acetonid triamcynolonu.

W odniesieniu do wskazania, toczeń układowy, odnaleziono badanie A. Danowski 2006, gdzie porównywano leczenie iniekcjami TrA oraz doustnie stosowanym metyloprednizolonem. Wyniki wskazują na porównywalną skuteczność terapii.

Wytyczne kliniczne EULAR 2019 nie odnoszą się do zastosowania TrA, a jedynie wskazują, że brak jest badań porównujących różne glikokortykosteroidy w leczeniu tocznia układowego oraz zalecają ograniczenie ich stosowania ze względu na działania niepożądane. Z kolei brytyjskie wytyczne The British Society for Rheumatology (BSR 2017) zalecają stosowanie TrA domięśniowo w łagodnych postaciach tocznia. Wskazują jednak, również na brak porównania skuteczności i bezpieczeństwa między poszczególnymi glikokortykosteroidami.

W ramach wyszukiwania odnoszącego się do wskazania bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, odnaleziono 1 badanie retrospektywne Bunagan 2015. Remisję uzyskano u ponad połowy pacjentów (z 23 pacjentów w badaniu). Nawroty choroby występowały w niewielkim stopniu.

W wyniku wyszukiwania dotyczącego łysienia czołowego bliznowaciejącego odnaleziono m.in. badanie retrospektywne Gkini 2018 oraz badanie prospektywne obserwacyjne Moreno-Ramirez 2005. W badaniu retrospektywnym Gkini 2018 zaobserwowano zatrzymanie postępu choroby i nie odnotowano istotnie statystycznie zdarzeń niepożądanych (oprócz łagodnego bólu). Zdaniem autorów publikacji doogniskowe iniekcje triamcynolonu acetonide mogą być skuteczną i bezpieczną opcją w leczeniu łysienia czołowego bliznowaciejącego. W badaniu prospektywno-obserwacyjnym Moreno-Ramirez 2005 progresja choroby została zatrzymana u większości pacjentów.

W brytyjskich wytycznych BJD 2012 wskazano, że u niektórych pacjentów odrastanie włosów stymuluje się za pomocą wstrzyknięcia kortykosteroidów (m.in. acetonidu triamcynolonu).

W odniesieniu do wskazania trądzik odwrócony zidentyfikowano m.in. 1 badanie retrospektywne FJ. García-Martínez 2019. Całkowitą odpowiedź na leczenie triamcinolonem zaobserwowano w przypadku 78 badanych zmian (72%), a częściową poprawę odnotowano w 26 zmianach (24%). Brak odpowiedzi na leczenie wystąpił w przypadku 5 zmian trądzikowych leczonych triamcinolonem (4%). Zdarzenia niepożądane odnotowano w 4 pojedynczych zmianach (3%).

W odnalezionej rekomendacji European Academy of Dermatology and Venereology (JEAD 2015) dotyczącej leczenia trądzika odwróconego zaleca się stosowanie triamcynolonu acetonidu w celu szybkiego zmniejszenia stanu zapalnego. Jest stosowany zarówno w monoterapii, jak i uzupełnienie terapii ogólnoustrojowych. W wytycznych amerykańskich (AAD 2019) w leczeniu trądzika odwróconego stosuje się terapie miejscowe, antybiotyki ogólnoustrojowe, terapie hormonalne i leki immunomodulujące. W przypadku leczenia miejscowego zaleca się stosowanie triamcinolonu doogniskowo (ang. intralesional).

W przypadku twardziny ograniczonej odnaleziono 1 prospektywne badanie Suzanne L. DeLea 2011. W grupie badanych z twardziną hydrodyssekcja i iniekcje z zastosowaniem kortykosteroidu zmniejszyło poziom bólu o 67% względem wartości wyjściowej. Odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie wśród chorych z twardzina wyniósł 83,3%.

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia twardziny ograniczonej Polish Dermatological Society (PDS 2019) oraz European Dermatology Forum (EDF 2017). W rekomendacjach wskazano, że podstawą terapii miejscowej jest leczenie kortykosteroidami. W przypadku postępującej choroby należy rozważyć włączenie terapii ogólnej.

W odniesieniu do świerzbiączki guzkowatej, pemfigoidu bliznowaciejącego, sarkoidozy skórnej oraz zespołu Melkerssona-Rosenthala odnaleziono jedynie opisy lub serie przypadków, w których pacjenci odpowiedzieli na leczenie.

Nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do sarkoidozy skórnej, zespołu Melkerssona-Rosenthala oraz bliznowaciejącego zapalenia mieszków włosowych.

W latach 2016-2019 sprowadzono łącznie 380 ampułek produktu leczniczego Triamhexal na łączną kwotę 5 843,70 PLN netto

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Triamhexal we wnioskowanych wskazaniach.

Należy mieć na uwadze, że możliwość zastosowania TrA we wnioskowanych wskazaniach rozszerza liczbę opcji terapeutycznych, co może być istotne zwłaszcza w sytuacjach gdy pacjent nie odpowiada na dostępne leczenie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Triamhexal (triamcinolone acetonide) we wskazaniach: świerzbiączka guzkowata, bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, bliznowiec, liszaj płaski, łysienie czołowe bliznowaciejące, łysienie plackowate, łysienie uogólnione, pemfigoid bliznowaciejący, sarkoidoza skórna, toczeń układowy, trądzik odwrócony, twardzina ograniczona, zespół Melkerssona-Rosenthala, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Bliznowiec

Inaczej keloid, jest to guz złożony z tkanki łącznej włóknistej, powstający bądź w miejscu urazów (bliznowce wtórne), bądź bez uchwytnej przyczyny (bliznowce samoistne).

Nie jest znana częstość występowania bliznowca w populacji ogólnej.

Podłożem jest istnienie skłonności osobniczej, której na ogół ma charakter rodzinny. Szczególnie często stwierdza się keloidy u rasy czarnej. Czynniki wywołującymi mogą być urazy (keloidy w miejscu blizn chirurgicznych i poparzeniowych) lub drobne uszkodzenia skóry (np. w miejscu szczepień profilaktycznych) albo zejście zmian zapalnych, np. wykwitów trądzikowych. Proliferacja fibroblastów i wzmożone wytwarzanie kolagenu jest we wczesnym okresie związane z czynnikami angiogennymi (VGEF w obrębie śródbłonnków) i czynnikami wzrostu (TGFalpha, TGFbeta i inne).

Są to twarde guzy włókniste, o kształcie podłużnym lub nieregularnym, często z wypustkami. Skóra pokrywająca jest gładka, matowobiała lub sinoczerwona albo sinawa, zwłaszcza w świeżych zmianach. Spoistość jest znaczna.

Umiejscowienie jest rozmaite, zależne od urazu, w przypadkach tzw. samoistnych keloidów – najczęściej w obrębie klatki piersiowej w miejscu przylegania skóry do kości. Tak zwane samoistne keloidy powstają w skórze nie zmienionej w – w przeciwieństwie do keloidów wtórnych – mają tendencję do powolnego szerzenia się. W istocie są one prawdopodobnie również wywołane niezauważalnymi mikrourazami u osób szczególnie predysponowanych, tak więc pojęcie samoistnych keloidów jest nieściśle. Rozwój keloidów jest powolny (stosunkowo najszybciej powstają w bliznach poparzeniowych); zmiany nie mają skłonności do samoistnego ustępowania.

Świerzbączka guzkowa (Prurigo nodularis)

Świerzbączka guzkowa, zwana też świerzbączką guzkową Hyde, ma postaci guzkowych, rozsianych zmian skórnych, będących wynikiem bardzo nasilonego świądu i uporczywego drapania. Jest to prawdopodobnie szczególnie nasilona rozsiana postać *lichen simplex (neurdermitis)*. W części przypadków stwierdza się podwyższone stężenie IgE oraz odczyny natychmiastowe na alergen wziewny, co przemawia za pewnym związkiem z atopią. Podstawowe znaczenie ma jednakże związek z układem nerwowym i stresami psychicznymi. Chorzy z powodu świądu mogą mieć nawet tendencje samobójcze i wymagają często konsultacji psychiatrycznej.

Nie jest znana częstość występowania świerzbączki guzkowej w populacji ogólnej. Może wystąpić u każdego pacjenta z przewlekłym świądem. Prawdopodobnie największą grupę stanowią chorzy na atopowe zapalenie skóry lub z objawami skazy atopowej.

Prurigo nodularis jest niespecyficzną reakcją na drapanie, mogącą wystąpić we wszystkich jednostkach chorobowych powodujących świąd. Może rozwinąć się również na podłożu samouszkodzeń skóry, gdzie zazwyczaj występuje świąd. Świerzbączka guzkowa ma kliniczne i histologiczne cechy wspólne z liszajem zwykłym przewlekłym.

Wykwity mają charakter umiarkowanie licznych, symetrycznie ułożonych guzków wielkości 0,5-3 cm. Najczęściej zlokalizowane są na dystalnych częściach kończyn, pośladkach i rzadziej na tułowiu. Zmiany powodują przewlekły świąd.

Sarkoidoza skóry

Jest to wieloukładowa choroba o nieznanym przyczynie, charakteryzująca się nieserowaciejącymi nabłonkowatymi ziarninami.

Częstotliwość sarkoidozy jest najwyższa w krajach skandynawskich, Europie Północnej, części Stanów Zjednoczonych i Urugwaju. Jest niższa wśród białych i częstsza u kobiet. Częstotliwość w Niemczech wynosi około 50/100 000 mieszkańców.

Przyczyna sarkoidozy nie jest znana.

Zmiany skórne występują u około 40-50% pacjentów. Pomocne jest wyodrębnienie dwóch faz sarkoidozy: wczesnej i późnej. Wczesnymi objawami są powiększenie węzłów chłonnych, bóle stawów oraz zapalenie tęczówki – zmiany te są często odwracalne. W fazie późnej dochodzi do zajęcia organów. Zmiany skórne w fazie późnej mają skłonność do stawania się trwałymi.

Liszaj płaski

Nieinfekcyjna, typowa pod względem klinicznym i histologicznym, swędząca dermataza grudkowa, która często zajmuje błony śluzowe i – rzadziej – wykazuje dystrofię paznokci lub łysienie bliznowaciejące.

W jednej z prac chorobowość została oceniona na około 0,5%. Średni wiek, w którym występują pierwsze objawy, to około 40 lat, nieco częściej mogą one dotyczyć kobiet.

Etiologia liszaja płaskiego pozostaje niewyjaśniona. Patogeneza na poziomie molekularnym jest do pewnego stopnia zrozumiała. Występuje reakcja autoimmunologiczna komórkowa, skierowana przeciwko keratynocytom warstwy podstawnej.

Dwoma podstawowymi, znaczącymi cechami liszaja płaskiego są intensywny świąd i obecność fenomenu Kobnera. Typowym wykwitem chorobowym liszaja płaskiego jest mała, gładka, fiołkowego koloru i spłaszczona na szczycie grudka. Grudki mają skłonność do zlewania się, w efekcie czego powstają blaszki.

Twardzina ograniczona (morphea)

Choroby należące do grupy twardziny charakteryzują się występowaniem wstępnej fazy zapalnej, po której następuje proces włóknienia skóry, prowadzący do jej pogrubienia i stwardnienia.

Jest to rzadka choroba, częściej występująca u kobiet (stosunek kobiet do mężczyzn wynosi 2-3:1). Najczęściej rozpoczyna się u młodych osób (w wieku 20-40 lat), ale około 15% chorych stanowią dzieci poniżej 10 r.ż.

Etiologia choroby nie jest znana.

Pierwszym objawem jest plama rumieniowa, która szerzy się obwodowo z centralnym ustępowaniem. W miejscu ustępującego rumienia pojawia się woskowożółta twarda blaszka. Obszar stwardnienia barwy kości słoniowej otoczony jest sinoczerwoną lub fioletową obwódką zapalną.

Toczeń układowy (systemic lupus erythematosus, SLE)

SLE jest postacią tocznia rumieniowatego, który przebiega z zajęciem wielu narządów i często, ale nie obligatoryjnie, ze zmianami skórnymi.

Na SLE chorują głównie kobiety, około 10-krotnie częściej niż mężczyźni. Zapadalność wynosi 1,5-7,5 przypadków na 100 000 rocznie. Choroba częściej dotyczy osób rasy czarnej i Azjatów.

W populacji osób rasy białej występowanie SLE jest związane głównie z antygenem zgodności tkankowej typu HLA-DR3, natomiast u Azjatów z HLA-DR1 i HLA-DR2. SLE związany jest z niedoborem składowych układu dopełniacza, najczęściej C1, C2 i C4.

U około 75% występują zmiany skórne. Najbardziej typowe objawy, tj. rumień na twarzy, zmiany typu DLE, nadwrażliwość na światło oraz owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej. Częściej niż w innych postaciach, w SLE występują zmiany na akralnych częściach ciała. Często obserwuje się podpaznokciowe wybroczyny oraz teleangiektazje w obrębie palców i wąłków podpaznokciowych. U 40% chorych na błonie śluzowej jamy ustnej występują nadżerki na podłożu rumieniowo-obrzękowym lub owrzodzenia pokryte włóknikiem. Najczęściej zajęte jest podniebienie twarde.

Łysienie plackowate (AA, alopecia areata)

Łysienie plackowate (*alopecia areata*) jest jednym z częstszych schorzeń autoimmunologicznych, w wyniku której następuje urata owłosienia na danym obszarze skóry. Ogniska łysienia plackowatego cechuje najczęściej regularny kształt, są dobrze odgraniczone, a skóra pozostaje normalna, niezmienną chorobowo. Objawy zazwyczaj pojawiają się nagle i mogą postępować aż do utraty wszystkich włosów na głowie, a nawet na całym ciele. *Alopecia totalis* oznacza całkowitą utratę włosów na głowie, natomiast *alopecia universalis* utratę włosów na całym ciele.

Częstość występowania łysienia plackowatego w dowolnym okresie życia wynosi 1-2%.

Łysienie plackowate uważa się na odpowiedź immunologiczną komórkową. W grubym nacieku limfocytarnym wokół mieszka włosowego są wytwarzane cytokiny Th1, w tej liczbie interferon (IFN)- γ , oraz interleukiny IL-1b oraz IL-2. Chorzy z łysieniem plackowatym są bardziej skłonni do innych chorób z autoimmunizacji. Poza tym, do 40% dzieci z łysieniem plackowatym cierpi na atopowe zapalenie skóry lub atopię. W etiologii może też uczestniczyć czynnik genetyczny, ponieważ 20-25% chorych z łysieniem plackowatym ma obciążający wywiad rodzinny. Łysienie plackowate występuje też u 10% pacjentów z zespołem Downa.

U typowych pacjentów stwierdza się jedno lub więcej okrągłych lub owalnych ognisk, w których nastąpiła nagła i całkowita utrata włosów. Skóra w miejscach wyłysiałych może być nieco wklęsnięta z powodu zmniejszenia masy mieszków włosowych.

Łysienie czołowe bliznowaciejące

Łysienie czołowe bliznowaciejące (ang. *frontal fibrosing alopecia*, FFA) jest rzadką odmianą liszaja płaskiego mieszkowego (ang. *lichen planopilaris*, LPP), prowadzącą do trwałej utraty włosów w obrębie okolicy czołowej i skroniowej skóry owłosionej głowy. Choroba charakteryzuje się także okołomieszkowymi zmianami rumieniowymi i zaznaczonym nadmiernym rogowaceniem okołomieszkowym w obszarach objętych stanem zapalnym.

Wśród pacjentów zgłaszających się z powodu wypadania włosów częstość występowania liszaja płaskiego mieszkowego szacuje się na 1-8%. Dokładne dane epidemiologiczne dotyczące FFA nie są jednak znane. Wiadomo jedynie, że choroba częściej dotyczy kobiet, a szczyt zapadalności przypada na 55. r.ż.

Dokładny mechanizm patogenetyczny choroby nie jest dostatecznie poznany. Postuluje się, że do uszkodzenia mieszków włosowych dochodzi przy udziale autoreaktywnych limfocytów powstałych w odpowiedzi na nieznaną, własny antygen, zlokalizowany w obrębie mieszka włosowego.

Wczesna faza choroby charakteryzuje się występowaniem okołomieszkowych zmian rumieniowych (zapalnych) i nadmiernym rogowaceniem okołomieszkowym. Równocześnie z obszarów objętych stanem zapalnym dochodzi do utraty włosów terminalnych i mieszkowych. Problem dotyczy okolicy czołowo-skroniowej, a układ zmian przyjmuje kształt obręczy. W zakresie ognisk wyłysienia można stwierdzić nieliczne włosy terminalne, co określane bywa objawem osamotnionego włosa (*lonely hair sign*). Często podawanym objawem podmiotowym jest świąd, pieczenie i odczucie bólu zlokalizowanego na skórze głowy, nasilanego przez dotyk włosów (*trichodynia*).

Bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych

Bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych jest jedną z form łysienia z bliznowaceniem.

Prawie zawsze izoluje się gronkowiec złocisty, zatem może on odgrywać główną rolę w powstawaniu stanu zapalnego z naciekiem komórek wielojądrowych. Zmiana taka może powstać w miejscu, gdzie znajdują się czynne mieszki włosowe, ponieważ ustępuje w miejscach łysienia androgenowego.

Początkowo powstają zmiany w postaci grudek i krost przymieszkowych, często pokrytych strupem i niemal zawsze najpierw pojawiających się na szczycie głowy. Zapalne pęcherzyki zlewają się, a naciek

zapalny szerzy się w głąb i na boki. W końcu powstaje ognisko łysiny z kępkami szczątkowych włosów. Skóra staje się atroficzna.

Trądzik odwrócony

Trądzikiem odwróconym nazywane jest ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, będące przewlekłą nawracającą i autoimmunologiczną chorobą skóry. Acne inversa jest chorobą mieszków włosowych i gruczołów łojowych. Gruczoły apokrynowe nie uczestniczą w patogenezie, lecz zostają zajęte wtórnie z powodu masywnego odczynu zapalnego. Dodatkowymi czynnikami są: nadmierna potliwość, tarcie skóry o odzież, podrażnienie z powodu golenia lub epilacji włosów oraz nadwaga i palenie tytoniu.

Mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Choroba rzadko pojawia się przed okresem pokwitania. Podejrzewa się, że choroba występuje nieco częściej niż to sugeruje większość źródeł, jeżeli uwzględnia się postaci łagodne z nielicznymi wykwitami.

Wspólną cechą kliniczną są długo utrzymujące się guzki podobne do czyraków, powodujące powstawanie blizn i przetok. Najczęstszym umiejscowieniem są pachy. Początkowo wykwit ma postać powierzchownego bolesnego zapalnego guzka przypominającego czyrak, który później powiększa się, drąży w głąb, wreszcie pęka, wytwarzając przetoki i blizny.

Pemfigoid bliznowaciejący

Pemfigoid bliznowaciejący (pemfigoid błon śluzowych) dotyczyć może i błon śluzowych i skóry lub tylko błon śluzowych albo skóry. Cechą charakterystyczną jest postępujące bliznowacenie i zaniki. Pemfigoid błon śluzowych jest chorobą heterogenną. Do rozpoznania muszą być spełnione następujące kryteria: przewlekłe zmiany ograniczone głównie do powierzchni śluzowych gojące się bez śladu, a poza błonami śluzowymi jamy ustnej – z bliznowaceniem; linijne złogi IgG, IgA lub C3 na granicy skórno-naskórkowej w badaniu immunofluorescencji bezpośrednio.

Pemfigoid błon śluzowych jest drugą najczęstszą po pemfigoidzie pęcherzowym podnaskórkową autoimmunologiczną chorobą pęcherzową, z częstością występowania 1/milion rocznie w centralnej Europie. Jest głównie chorobą ludzi starszych i dwa razy częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn.

Choroba jest związana ze zwiększoną częstością występowania HLA-DR4, DQw7 i DQB1*0301. U większości pacjentów BP180 jest antygenem docelowym. W przeciwieństwie do pemfigoidu pęcherzowego, autoprzeciwciała rozpoznają głównie C-koniec białka w miejscu połączenia pomiędzy blaszką jasną a blaszką gęstą. Jednak niektórzy pacjenci mają przeciwciała tylko przeciwko domenie NC16A lub miejscom w obrębie centralnej części BP180. Przeciwciała należą do izoklas IgG i/lub IgA.

W ustach może występować rumień, pęcherze oraz pokryte włóknieniem nadżerki. Najbardziej charakterystyczną cechą jest złuszczone zapalenie dziąseł, podczas gdy podniebienie, wewnętrzna powierzchnia dolnych warg, język i błony śluzowe policzków są rzadko zajęte. Zmiany oczne zwykle rozpoczynają się jako jednostronne zapalenie spojówek, z uczuciem obecności ciała obcego, pieczenia i łzawienia. Zajęcie błon śluzowych nosa może przebiegać w postaci krwawień z nosa, podczas gdy bliznowacenie prowadzi do utrudnienia oddychania i zapalenia zatok. Bliznowacenie przełyku może prowadzić do utrudnienia połykania. Zmiany skórne występują u około 25% pacjentów.

Zespół Melkerssona-Rosenthala

Zespołem Melkersson Rosenthala (MR) określa się nawracające porażenie nerwu twarzowego, połączone ze stałym lub nawracającym obrzękiem twarzy (zwykle wargi górnej), którym może towarzyszyć bruzdowany język (*lingua plicata*).

Biorąc pod uwagę różne kliniczne warianty zespołu należy podkreślić, że nie jest to tak rzadka jednostka chorobowa. Częstość jej występowania wśród innych schorzeń dermatologicznych ocenia się na 0,08%. Zespół M-R może występować w każdym wieku, jednakże zdaniem większości autorów pierwsze objawy choroby pojawiają się najczęściej w drugiej - trzeciej dekadzie życia, nierzadkie są też przypadki u dzieci.

Częstość występowania nie jest związana z płcią, rasą ani regionem świata, aczkolwiek większość opisanych przypadków dotyczyła rasy białej, a publikacje dotyczące tego problemu pochodziły głównie z Europy, rzadziej USA.

Początek choroby jest zwykle nagły i nie poprzedzają go objawy prodromalne. Najbardziej stałym, bo prawie w każdym przypadku występującym objawem (75-100% chorych) jest obrzęk twarzy, najczęściej wargi górnej lub dolnej. Zwykle początkowo ma on charakter napadowy (1-2 dni), z czasem utrwała się. Jest niebolesny, asymetryczny, a w połowie przypadków mogą być również powiększone węzły chłonne podżuchwowe lub podbródkowe jedno lub obustronnie. Obrzękowi warg towarzyszyć może bolesne wertykalne ich pęknięcie, zmiana zabarwienia do intensywnego koloru czerwono-brązowego oraz twardość języka. U około 10% chorych wystąpienie obrzęku poprzedzają zmiany typu *herpes zoster*. Jednym z najbardziej ciekawych zagadnień zespołu M-R jest czasowy związek pomiędzy wystąpieniem obrzęku i pojawieniem się zmian neurologicznych, najczęściej o charakterze porażenia nerwu twarzowego. Może być ono jedno lub obustronne, częściowe lub całkowite. Występuje u 30-90% chorych. Trzecim objawem zespołu M-R jest język pobruzdowany. Występuje on u 30-77% chorych.

Do chwili obecnej ani etiologia, ani przyczyna M-R nie są znane.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z otrzymaną opinią eksperta klinicznego do technologii stosowanych w ocenianych wskazaniach należy zaliczyć miejscowe i ogólne glikokortykosteroidy (GKS) oraz plastry silikonowe.

Wśród odnalezionych wytycznych klinicznych:

- Dokument dotyczący bliznowca (AAFP 2009) wskazuje na stosowanie iniekcji steroidów;
- W wytycznych dot. świerzbicy guzkowej (AWMF 2009) wskazano na leczenie miejscowe (głównie rekomenduje się użycie mometazonu i metyloprednizonu, ale również inhibitorów kalcyneuryny podawanych na skórę, których skuteczność porównywano z GKS);
- Wytyczne dot. liszaja płaskiego wskazuje że miejscowe glikokortykoidy są leczeniem z wyboru, natomiast gdy miejscowe glikokortykoidy są nieskuteczne, podaje się doustne kortykosteroidy. Inne terapie są stosowane w zależności od obszaru zajętego chorobą;
- W dokumentach dot. twardziny ograniczonej wskazano, że podstawą terapii miejscowej jest leczenie kortykosteroidami. W przypadku postępującej choroby należy rozważyć włączenie terapii ogólnej. Zaleca się stosowanie metotreksatu oraz metotreksatu w połączeniu z GKS (np. prednizonem lub z metyloprednizolonem). W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji metotreksatu należy rozważyć włączenie mykofenolanu mofetylu;
- Wytyczne dla tocznia układowego (EULAR 2019, BSR 2017) wskazują na GKS;
- W wytycznych dot. łysienia plackowatego (BJD 2012) wskazano na kortykosteroidy stosowane miejscowo lub domieszcowo, ale jednocześnie zaznaczono, że kortykosteroidy nie są odpowiednie w przypadku szybko postępującego łysienia lub rozległej choroby;
- W wytycznych dla pemfigoidu (PDSC 2016, BJD 2012) wskazano, że w leczeniu pierwszego rzutu zalecane jest stosowanie miejscowych sterydów w postaci kremu propionianu klobetazolu oraz doustnego prednizonu. Ponadto w dokumencie BJD 2012 podano, że najczęściej stosowanymi lekami w leczeniu pemfigoidu są prednizon i prednizolon;
- W wytycznych leczenia trądziku odwróconego (AAD 2019) wskazano na stosowanie terapii miejscowych, antybiotyków ogólnoustrojowych, terapii hormonalnych i leków immunomodulujących.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Triamhexal zawiera aktywny składnik acetonid triamcynolonu (glukokortykosteroidid), zmodyfikowany hormon kory nadnerczy o właściwościach m.in. przeciwzapalnych i przeciwalergiczych.

Podskórne wstrzyknięcie jest wskazane w niektórych chorobach skóry, takich jak izolowane ogniska łuszczycy, płaskie guzki (liszaj płaski), liszaj zwykły przewlekły (neurodermatitis circumscripta), wypadanie włosów, toczeń rumieniowaty przewlekły i bliznowce.

Podanie doogniskowe jest wskazane w leczeniu ścięgien i zapalenia ścięgien, łokcia tenisisty i zapalenia kaletki.

Zastosowanie dostawowe wskazane jest w leczeniu:

- po ogólnym leczeniu zapalenie pozostaje w jednym lub kilku stawach w przewlekłych zapalnych chorobach stawów;
- wysiękowe zapalenie stawów w dniu i rzekomej dnie;
- aktywna artroza;
- Hydrops articulorum intermittens;
- ostre postaci okołostawowe kości ramiennej,
- jako dodatek do śródstawowych zastrzyków w radioterapii i chemioterapii w przewlekłym zapaleniu wewnętrznej warstwy torebki stawowej (synowiorteza).

Wnioskowane wskazania nie zawierają się ww. obszarach zastosowania leku Triamhexal.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dowody naukowe odnoszące się do zastosowania triamcinolone acetonide (TrA) w iniekcji u pacjentów ze wskazaniami wymienionymi w zleceniu:

- świerzbiczka guzkowata:
 - badanie Stoll 1983 – opis 2 przypadków;
 - badanie Waldinger 1984 – opis 1 przypadku.
- bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych:
 - Banagan 2015 – badanie retrospektywne; liczba pacjentów: 23; okres follow-up przedziale 3 mc do 13 lat.

- bliznowiec:
 - Bao 2019 – przegląd systematyczny z metaanalizą; włączano pacjentów z bliznami przerostowymi i bliznowcami; do przeglądu włączono 22 badania; łączna liczba pacjentów wyniosła: 1200.
- liszaj płaski:
 - Young Chan Lee 2013 – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną; do badania włączono 40 pacjentów z liszajem płaskim jamy ustnej i przydzielono losowo do 2 grup. Grupa pierwsza stosowała TrA w formie płukanki do ust, natomiast grupa druga stosowała TrA w iniekcji; okres obserwacji wyniósł: 1 rok;
 - Chauaxia Liu 2013 – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną; do badania włączono 61 pacjentów z liszajem płaskim jamy ustnej i przydzielono losowo do 2 grup. Grupa pierwsza stosowała iniekcje z betametazonem, natomiast grupa druga stosowała TrA w iniekcji; okres obserwacji wyniósł do 3 miesięcy.
- łysienie czołowe bliznowaciejące:
 - Gkini 2018 – badanie retrospektywne; do badania włączono pacjentów ze zdiagnozowanym FFA; TrA w iniekcji w monoterapii otrzymał jeden pacjent, pozostali pacjenci otrzymywali lek w skojarzeniu;
 - Moreno-Ramirez 2005 – badanie prospektywne obserwacyjne; do badania włączono 16 pacjentów z FFA; wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego otrzymywali TrA w iniekcji; średni okres obserwacji 24 miesiące (12–48 miesięcy).
 - Starace 2019 – seria 65 przypadków;
 - Tan 2008 – seria 16 przypadków; okres obserwacji wynosiła od 3 miesięcy do 15 lat, średni okres 26–8 miesięcy,
- łysienie plackowate:
 - Cm Kuldeep 2011 – randomizowane badanie z grupą kontrolną; do badania włączono pacjentów z łysieniem plackowatym; liczba pacjentów: zakwalifikowano 105, natomiast 78 ukończyło; interwencje: u 28 pacjentów stosowano betametazon w piance, u 25 pacjentów stosowano triamcynolon w iniekcjach oraz u 25 pacjentów stosowano maść z takrolimusem; okres obserwacji wyniósł: 12 tygodni;
 - Devi 2015 – randomizowane badanie z grupą kontrolną; liczba pacjentów: włączono 226 pacjentów; interwencja: u 113 pacjentów zastosowano triamcynolon w iniekcjach, u 113 pacjentów zastosowano betametazon w kremie; okres obserwacji wyniósł: 12 tygodni;
 - Masahrio Kurosawa 2006 – otwarte badanie kliniczne z grupą kontrolną; do badania zakwalifikowano 51 pacjentów z łysieniem plackowatym oraz 38 z łysieniem plackowatym całkowitym lub innym uogólnionym; interwencja: 15 pacjentów otrzymywało deksametazon doustnie, 43 pacjentów otrzymywało triamcynolon w iniekcjach oraz 29 pacjentów otrzymywało pulsacyjną terapię prednizolonem; pacjentów obserwowano 3, 6 i 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia;
 - D. Porter 1971 – badanie kliniczne z grupą kontrolną, bez randomizacji; do badania zakwalifikowano 28 pacjentów z czego 11 otrzymywało heksacetonid triamcynolonu w iniekcjach, natomiast 17 pacjentów otrzymywało acetonid triamcynolonu również w iniekcjach; okres obserwacji wyniósł: 18 miesięcy;

- Trink 2013 – randomizowane badanie z grupą kontrolną; do badania zakwalifikowano 45 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do 3 grup, gdzie otrzymywali: osocze bogatopłytkowe, acetonid triamcynolonu lub placebo; okres obserwacji wyniósł: 1 rok;
- Ustuner 2017 – randomizowane badanie z grupą kontrolną; do badania zakwalifikowano 83 pacjentów. Pacjenci otrzymywali iniekcje z diaproponianem betametazonu lub z acetonidem triamcynolonu. Pacjentów przydzielono do 7 grup w tym jednej placebo; okres obserwacji trwał do 6 miesięcy od zakończenia leczenia.
- pemfigoid bliznowaciejący:
 - Elif Peker 2016 – 2 opisu pacjentów; okres obserwacji: 2 lata;
- sarkoidoza skórna:
 - Thomas A. Bersani 1985 – opis 1 przypadku; okres obserwacji: 1 rok;
 - Mohanty 2009 – opis 1 przypadku;
- toczeń układowy:
 - A. Danowski 2006 – randomizowane badanie kliniczne z kontrolną; liczba pacjentów: 50; punkty końcowe były raportowane do 4 tygodnia badania.
- trądzik odwrócony:
 - FJ. García-Martínez 2019 – badanie retrospektywne; liczba pacjentów: 98; okres obserwacji: 12 tygodni.
 - Riis 2016 – prospektywny opis przypadków; liczba pacjentów: 36; okres obserwacji: 7 dni;
- twardzina ograniczona:
 - Suzanne L. DeLea 2011 – prospektywne badanie bez grupy kontrolnej; liczba pacjentów: 26;
- zespół Melkerssona-Rosenthala:
 - Michał Sobjanek 2008 – opis 1 przypadku;
 - Sandipan Dhar, Amrinder J. Kanwar 1995 – opis serii 6 przypadków.

Skuteczność

Świerzbieżka guzkowata

Stoll 1983

U pierwszego pacjenta po 8 zabiegach zaobserwowano wyraźne zmniejszenie świądu i całkowite spłaszczenie zmian z przebarwieniem blizny.

Drugi pacjent był leczony w 4 miesięcznych odstępach, po czym zmiany ustąpiły całkowicie.

Zdaniem autorów publikacji, zastosowany schemat leczenia w postaci kriochirurgii oraz ostrzykiwania mieszkanką triamcynolonu acetodnidu i chlorowodorku lidokainy jest metodą skuteczną w leczeniu świerzbieżki guzkowatej.

Waldinger 1984

Po 4 tygodniach 10% guzków zmniejszyło się, ale świąd nadal się utrzymywał. Następnie zastosowano krioterapię. Pęcherzowe guzki zagoiły się w ciągu dwóch do czterech tygodni. Pacjent nie wymagał dalszego leczenia przez trzy miesiące. Nie skarżyła się na świąd ani nie wymagała hydroksyzyny. Zmiany zaczęły się repigmentować.

Bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych

Bunagan 2015

Początkowe leczenie składało się głównie z acetonidu triamcynolonu doogniskowo, balsamu klobetazolu oraz antybiotyków.

Remisję uzyskano u ponad połowy pacjentów. Nawroty choroby występowały w niewielkim stopniu. Pacjenci słabo reagujący na leczenie mieli przejściowe okresy poprawy i wielokrotne nawroty.

Według autorów publikacji, u większość pacjentów zaobserwowano poprawę, a następnie remisję przy zastosowaniu doustnych antybiotyków. Tylko u nielicznych pacjentów obserwowano chorobę oporną na leczenie, przy minimalnej odpowiedzi na początkowe leczenie i alternatywne metody leczenia.

Bliznowiec

Bao 2019

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności TrA w porównaniu z innymi monoterapiami. Terapie skojarzone były skuteczniejsze od monoterapii TrA.

Zdaniem autorów publikacji metaanaliza wykazała, że TrA + 5-fluorouracyl może być najskuteczniejszą terapią, jednak werapamil może być dobrą metodą leczenia ze względu na bezpieczeństwo stosowania.

Liszaj płaski

Young Chan Lee 2013

Pacjenci ocenili nasilenie bólu i pieczenia w 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analog scale*). Ponadto jakość życia pacjentów mierzono za pomocą profilu wpływu na zdrowie jamy ustnej (OHIP-14, ang. *Oral Health Impact Profile-14*).

W obu grupach badanych zaobserwowano istotną statystycznie poprawę wyników na wizualnej skali analogowej VAS w zakresie oceny nasilenia bólu i pieczenia w jamie ustnej po 1, 2, 3, 4 i 6 tygodniach względem wyników początkowych.

Zmiany wyników skali VAS w zakresie pieczenia w jamie ustnej, jakości życia pacjentów mierzonej za pomocą kwestionariusza OHIP-14 oraz obiektywnych wyników (ang. *objective scoring*) dla pacjentów z liszajem płaskim były podobne w obu grupach.

Zmiana wartości VAS w zakresie bólu (od wartości początkowej do 1. tygodnia) w grupie pacjentów stosujących dożylnie podanie TrA była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie stosujących płukania jamy ustnej, natomiast nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami dla 2, 3, 4 i 6 tygodnia.

Nawroty wystąpiły u 5 z 18 (27,8%) pacjentów stosujących płukania jamy ustnej, natomiast w grupie stosujących iniekcje u 8 z 20 (40,0%) pacjentów. Wskaźniki nawrotów między obiema grupami nie różniły się istotnie statystycznie.

Zgodnie z wnioskami autorów skuteczność obu metod leczenia była podobna.

Łysienie czołowe bliznowaciejące

Gkini 2018

U jednego (z 39 pacjentów) zastosowano iniekcje TrA w monoterapii. U pacjentów zaobserwowano zatrzymanie postępu choroby.

Według autorów publikacji, doogniskowe iniekcje TrA mogą być skuteczną i bezpieczną opcją leczenia FFA. Wskazują jednak, że konieczne są dalsze randomizowane kontrolowane badania w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa TrA jako jedyne go leczenia w leczeniu FFA.

Moreno-Ramirez 2005

Wszyscy pacjenci wykazywali postępujące łysienie zlokalizowane w linii czołowej i skroniowej. Ośmiu pacjentów (50%) miało utratę brwi, a sześciu pacjentów (37,5%) miało łysienie włosów w okolicach skroniowych. Łysienie androgenowe było obserwowane u siedmiu pacjentów (43,8%).

Progresja choroby została zatrzymana u większości pacjentów. Po przerwaniu leczenia łysienie przekształciło się w „łysienie klauna” (ang. *clown alopecia*).

Starace 2019

Terapia obejmowała krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami (u 15 pacjentów (23,1%) domięśniowo acetonid triamcynolonu, u 3 pacjentów (4,5%) doogniskowo acetamid triamcynolonu, poprzedzone leczeniem inhibitorami 5 α -reduktazy dokrochlorochiny i miejscowymi lekami.

Uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie w odniesieniu do objawów subiektywnych, które zanikły u prawie wszystkich pacjentów (50/55, 91%). W odniesieniu do zatrzymania progresji FFA zaobserwowano, że utrata włosów ustabilizowała się u 49 pacjentów (75%) po terapii ogólnoustrojowej / doogniskowej. U 16 pacjentów zaobserwowano pogorszenie recesji na linii włosów wynoszącej od 0,5 do 4 cm (średnio 0,5 cm rocznie).

U 25% pacjentów następuje postęp recesji linii włosów pomimo leczenia.

Tan 2008

Progresja recesji czołowo-skroniowej obserwowano u niektórych pacjentów, ale nie u wszystkich. U jednego pacjenta linia włosów cofnęła się o 30 mm w ciągu 72 miesięcy, podczas gdy u innego pacjenta po 15 latach nie nastąpiła zmiana linii włosów.

Łysienie plackowate

CM Kuldeep 2011

W grupie B rozpoczęcie odrastania włosów zaobserwowano w 3 tygodniu leczenia.

Pod koniec 12 tygodnia leczenia ponowny wzrost włosów (> 75%, HRG IV) (ang. *hair regrowth grade*) odnotowano w grupie B (stosującej TrA w iniekcjach) u 15 z 25 (60%) pacjentów, w grupie A (stosującej walerianian betametazonu) u 15 z 28 (53,6%) pacjentów, w grupie C (stosującej maść z takrolimusem) u żadnego z 25 (0%) pacjentów.

Wnioski autorów wskazują, że w leczeniu pacjentów z łysieniem plackowatym najlepiej stosować doogniskowo acetonid triamcynolonu.

Devi 2015

Odrastanie włosów obserwowano u 84/113 (74,3%) pacjentów stosujących iniekcje TrA oraz u 53/113 (46,9%) pacjentów stosujących miejscowo betametazon, a różnica między grupami była istotna statystycznie.

Według wniosków autorów w leczeniu łysienia plackowatego lepszą skuteczność miał doogniskowy TrA niż walerianian betametazonu.

Masahiro Kurosawa 2006

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie był lepszy w grupie otrzymującej iniekcje domięśniowe acetonidu triamcynolonu niż w grupie otrzymującej deksametazon.

Ogólny wskaźnik nawrotów i wskaźnik leczenia AA (*totalis/universalis*) były znacznie lepsze w grupie otrzymującej prednizolon niż w grupie otrzymującej deksametazon.

Wnioski autorów wskazują, że iniekcje domięśniowe acetonidu triamcynolonu lub terapia prednizolonem jest skuteczna w przypadku AA i ma akceptowalny poziom skutków ubocznych. Konieczne jest opracowanie nowej strategii w celu zmniejszenia częstości nawrotów choroby.

D. Porter 1971

Dziewięć zmian u 5 pacjentów, którym wstrzyknięto acetonid triamcynolonu, nie wytworzyło kępki włosów w porównaniu z pojedynczym niepowodzeniem w grupie heksacetonidu triamcynolonu. Czas od wstrzyknięcia steroidów do pojawienia się włosów na powierzchni skóry wynosił 2-4 tygodnie dla obu preparatów. Późniejszy wzrost wykazał stałą szybkość liniową, bez znaczącej różnicy między 2 sterydami.

Według autorów publikacji, liczebność badania jest niewystarczająca, aby można było wyciągnąć prawidłowe wnioski statystyczne, ale acetonid może być mniej skuteczny niż heksacetonid, (odsetek niepowodzeń 36% vs 3% odpowiednio dla heksacetonidu triamcynolonu i acetonidu triamcynolonu).

Trink 2013

Podanie zarówno TrA, jak i PRP (osocze bogatopłytkowe, ang. *Platelet-rich plasma*) doprowadziło do znacznego odrastania włosów w zmianach AA w porównaniu z placebo. Obie terapie doprowadziły również do zwiększenia odrastania włosów w porównaniu do nieleczonej strony skóry głowy.

Ponadto pacjenci leczeni PRP mieli znacznie zwiększone odrastanie włosów w porównaniu z pacjentami leczonymi TrA. 26,6% pacjentów leczonych TrA osiągnęło całkowitą remisję w czasie 12 miesięcy, w porównaniu z 60% pacjentów leczonych PRP, odsetek ten jest znacznie wyższy niż w przypadku pacjentów otrzymujących TrA i placebo.

W czasie 12 miesięcy 71% pacjentów w grupie TrA doświadczyło nawrotu choroby, podczas gdy tylko 31% pacjentów w grupie PRP miało nawrót.

Podsumowując PRP i TrA zmniejsza dystrofię włosów oraz uczucie pieczenia i swędzenia. PRP doprowadził do znacznie lepszych wyników dermoskopii w porównaniu do leczenia TrA. Nie odnotowano żadnych skutków ubocznych podczas leczenia.

Ustuner 2017

W badaniu oceniano wymaganą liczbę sesji leczenia, wskaźnik odrastających włosów po 6 miesiącach, wskaźnik skuteczności leczenia oraz wyniki badania dermatoskopowego.

Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą 5-punktowej skali RGS, gdzie 0 oznacza odrost <10% włosów, 1: 11-25%, 2: 26-50%, 3: 51-75%, 4: ≥75%. Przyjęto, że skuteczna terapia oznacza osiągnięcie najwyższego wyniku RGS-4.

Odsetek pacjentów, którzy w 6 miesiącu uzyskali RGS-4 oraz ogólny sukces leczenia był podobny w badanych grupach:

- RGS-4: 88,8% w grupie stosującej dipropionian betametazonu vs 85,7% w grupie stosującej acetonid triamcynolonu;
- ogólny sukces: 97,1% w grupie stosującej dipropionian betametazonu vs 97,1% w grupie stosującej acetonid triamcynolonu.

Różnice między grupami nie były istotne statystycznie. W przypadku grupy, w której stosowano placebo, odsetek ten wyniósł 0% dla obu punktów końcowych.

Pemfigoid bliznowaciejący

Elif Peker 2016

W przypadku 1 pacjenta całkowite wyleczenie bez blizny uzyskano po 6 sesjach. Natomiast u 2 pacjenta całkowite ustąpienie choroby bez tworzenia blizn zaobserwowano po 3 sesjach. Pod koniec 2-letniego okresu obserwacji obaj pacjenci pozostawali wolni od choroby.

Sarkoidoza skórna

Thomas A. Bersani 1985

Zaobserwowano (po podaniu triamcynolonu) radykalne i całkowite ustąpienie zmian w obszarze podania po tygodniu. Dwie dodatkowe iniekcje podano w dwutygodniowych odstępach w celu zakończenia leczenia pozostałych zmian, z których wszystkie ustąpiły. Rok później nie zaobserwowano nawrotów i przebarwień.

Autorzy publikacji wnioskują, że śródskórna terapia kortykosteroidami może być przydatna w przypadku zmian skórnych u pacjentów z sarkoidozą, którzy nie wymagają leczenia ogólnoustrojowego.

Mohanty 2009

U pacjentki zastosowano iniekcynie z acetonidu triamcynolonu po niepowodzeniu dotychczasowych terapii. Po pierwszym wstrzyknięciu zaobserwowano widoczną poprawę wraz ze zmniejszeniem wielkości i koloru guzków. Terapię powtarzano trzy razy w odstępach dwutygodniowych, większość zmian uległa znacznej poprawie.

Wnioski autorów publikacji wskazują, że ogólnoustrojowe glukokortykoidy są korzystne dla wszystkich pacjentów z sarkoidozą, chociaż nie zaleca się długotrwałego stosowania dużych dawek. Iniekcje doogniskowe acetonidu triamcynolonu są odpowiednie w przypadku ograniczonej choroby skóry.

Toczeń układowy

A. Danowski 2006

Całkowita poprawa wystąpiła u 25% w 4 tygodniu w grupie metyloprednizolonu w porównaniu z 34,7% w 4 tygodniu w grupie z triamcynolonem.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w ramach jakiegokolwiek odpowiedzi lub całkowitej odpowiedzi między 2 grupami. Chociaż triamcynolon wydawał się prowadzić do szybszej poprawy.

Nie było różnicy między 2 grupami w ocenie kwestionariusz stanu zdrowia SF-36 (w 4. tygodniu 66,6% pacjentów w grupie stosującej metyloprednizolon i 73,9% w grupie triamcynolonu uległa poprawie).

Wnioski autorów publikacji wskazują, że leczenie pacjentów triamcynolonem i doustnym metyloprednizolonem było porównywalne. Triamcynolon może prowadzić do szybszej odpowiedzi („jakalwiek odpowiedź”) niż doustny metyloprednizolon (69,5% vs 41,6% w 1 dniu).

Trądzik odwrócony

FJ. García-Martínez 2019

Najczęściej stosowanym kortykosteroidem u badanych był triamcinolon (ok 81%).

Całkowitą odpowiedź na leczenie triamcinolonem zaobserwowano w przypadku 78 badanych zmian (72%), a częściową poprawę odnotowano w 26 zmianach (24%).

Brak odpowiedzi na leczenie wystąpił w przypadku 5 zmian trądzikowych leczonych triamcinolonem (4%).

Wnioski autorów publikacji wskazują, że wyniki wykazały, że iniekcje doogniskowe kortykosteroidów jest użytecznym sposobem leczenia ostrych i opornych zmian trądziku odwróconego.

Riis 2016

Wyniki leczenia oceniane przez lekarza obejmowały zaczerwienienie, obrzęk, ropienie oraz wielkość zmian. Każdy aspekt został oceniony na 5-punktowej (0-4) skali ocen: 0 reprezentowało prawidłowo wyglądającą skórę we wszystkich aspektach, a 4 reprezentowało ciemnoczerwony rumień, wyraźny obrzęk i masywne ropienie. Parametry ocenione przez lekarza odnotowano przed wstrzyknięciem leku i podczas wizyty kontrolnej (po około 7 dniach).

Punkt końcowy odnoszący się do bólu raportowany był przez pacjentów za pomocą skali VAS od 0 do 10, gdzie 0 oznaczało brak bólu, a 10 najgorszy możliwy ból. Pacjenci oceniali leczonej zmianę przed wstrzyknięciem i każdego dnia (mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia) aż do końcowej wizyty w celu śledzenia zmian dzień po dniu.

Zaobserwowano istotną statystycznie poprawę pod względem parametrów ocenianych przez lekarza:

- zaczerwienienie – zmiana wyniku z 2 do 1 (mediana);
- obrzęk – zmiana wyniku z 2 do 1 (mediana);
- ropienie - zmiana wyniku z 2 do 1 (mediana);
- wielkość – zmiana wyniku z 3 do 1 (mediana).

Istotną statystycznie różnicę odnotowano także w zakresie odczuwanego bólu w skali VAs po 1 dniu (zmiana z 5,5 do 2,3 [średnia]), oraz między 1 a 2 dniem (zmiana z 2,3 do 1,4 [średnia]).

Zgodnie z wnioskami autorów doogniskowe wstrzyknięcie kortykosteroidów wydaje się być korzystne w leczeniu zaostrzeń HS poprzez zmniejszenie bólu po 1 dniu od podania leku oraz poprzez poprawę objawów zapalenia po około 7 dniach leczenia.

Twardzina ograniczona

Suzanne L. DeLea 2011

W grupie badanej, hydrodyssekcja i iniekcje z zastosowaniem kortykosteroidu zmniejszyły poziom bólu o 67% względem wartości wyjściowej. Odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie wśród chorych z twardziną wyniósł 83,3%. W grupie tej średni czas trwania efektów leczenia wynosił 4 miesiące.

Wnioski autorów publikacji wskazują, że hydrodyssekcja z lidokainą, a następnie wstrzyknięcie triamcynolonu zmniejsza ból i zmiany naczynioruchowe w dłoniach (z twardziną ograniczoną).

Zespół Melkerssona-Rosenthala

Michał Sobjanek 2008

Po 3 tyg. od pierwszego podania triamcynolonu nastąpiła poprawa stanu klinicznego (wcześniej pacjent był leczony prednizonem, lekami przeciwhistaminowymi oraz antybiotykami). W wyniku przerwania terapii glikokortykosteroidem (w związku z charakterem pracy zawodowej pacjenta), wystąpiła znaczna progresja obrzęku. Powrót do leczenia triamcynolonem oraz jego kontynuowanie (w sumie 7 tur) pozwoliło na uzyskanie w ciągu kilku tygodni trwałej (ponad20-miesięcznej) poprawy stanu miejscowego.

Sandipan Dhar, Amrinder J. Kanwar 1995

Trzech z sześciu chorych utracono z obserwacji po 3 podaniach acetonoidu triamcynolonu, s do tego czasu nie odnotowano u nich znaczącej poprawy.

U dwóch pacjentów odnotowano łagodną regresję obrzęku wargowego po 6 iniekcjach.

Jeden pacjent nie wykazał odpowiedzi na leczenie kortykosteroidem, dlatego zastosowano u niego klofazyminę.

Bezpieczeństwo

Liszaj płaski

Young Chan Lee 2013

W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji niepożądanych, leczenie przerwano. Częstość działań niepożądanych była znacznie wyższa w grupie stosującej płukania jamy ustnej niż w grupie stosujące iniekcje do jamy ustnej (44,4% vs 5,0%).

Gkini 2018

Nie odnotowano istotnych statystycznie zdarzeń niepożądanych (oprócz łagodnego bólu).

Łysienie plackowate

CM Kuldeep 2011

Do działań niepożądanych (ang. *adverse effects*) związanych ze stosowaniem acetonidu triamcynolonu wymieniono ból w miejscu wstrzyknięcia, u 6 pacjentów atrofia w miejscu wstrzyknięcia, u 3 pacjentów swędzenie i u 2 pacjentów pieczenie. Swędzenie wystąpiło u 3 pacjentów stosujących piankę walerianianu betametazonu oraz takrolimus. Nie zidentyfikowano poważnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych (ang. *serious systemic side effects*).

Masahiro Kurosawa 2006

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było bolesne miesiączkowanie.

Ustuner 2017

Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie TrA (24,3%) niż w grupie dipropionianu betametazonu (10,6%) w 6 miesiącu badania.

Chociaż niektóre skórne działania niepożądane, takie jak atrofia, powstawanie krost, zapalenie mieszków włosowych i teleangiektazje były bardziej widoczne lub obserwowane wcześniej u pacjentów leczonych TA, skuteczność kliniczna obu kortykosteroidów była podobna przy wysokich stężeniach.

Trądzik odwrócony

FJ. García-Martínez 2019

Zdarzenia niepożądane odnotowano w 4 pojedynczych zmianach (3%): blizna zanikowa, miejscowa hipopigmentacja oraz pogorszenie dwóch zmian. Autorzy publikacji nie podali informacji, czy zdarzenia niepożądane dotyczyły zmian leczonych triamcinolonem.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Kenalog (triamcinolone acetonide) ampułki 0,01 g/ml oraz 0,04 g/ml, zarejestrowanego we wskazaniach: bliznowiec; świerzbączka guzkowa; ciężka postać trądzika skupionego/bliznowaciejącego, przedstawiono dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa ocenianej substancji czynnej. Producent wskazuje następujące działania niepożądane bez uwzględniania częstości ich występowania:

- Reakcje alergiczne: wstrząs anafilaktyczny, w tym śmierć; obrzęk naczynioruchowy
- Kardiologiczne: bradykardia, zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca, powiększenie serca, zapaść, zastoinowa niewydolność serca, otyłość płucna, nadciśnienie tętnicze, kardiomiopatia przerostowa u wcześniaków, zawał mięśnia sercowego, obrzęk płuc, omdlenie, tachykardia, choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie naczyń krwionośnych
- Dermatologiczne: trądzik, alergiczne zapalenie skóry, zanik skóry i tkanki podskórnej, łuszczenie się skóry, wybroczyny, obrzęk, rumień, zaburzenia pigmentacji, zaburzenia gojenia ran, zwiększona potliwość, toczeń rumieniowaty-podobne zmiany chorobowe, plamica, wysypka, sterylne ropnie, rozstęp, zmniejszenie grubości skóry, przerzedzenie włosów na skórze głowy, pokrzywka.
- Endokrynologiczne: zmniejszona tolerancja na węglowodany i glukozę, rozwój zespołu Cushinga, cukromocz, nadmierne owłosienie, wzrost zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące w cukrzycy, objawy utajonej cukrzycy, nieprawidłowości miesiączkowania,

wtórny brak reakcji kory nadnerczy i przysadki mózgowej (szczególnie w okresach stresu, jak w zwalczaniu urazu, zabiegu chirurgicznego lub choroby), zaburzenia wzrostu u dzieci i młodzieży

- Zaburzenia płynów i elektrolitów: zastoinowa niewydolność serca u podatnych pacjentów, zatrzymanie płynów, zasadowica, utrata potasu, zatrzymanie sodu.
- Gastrologiczne: Wzdęcia, jelit/pęcherza dysfunkcji, podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy (zwykle ustępują po odstawieniu), powiększenie wątroby, zwiększony apetytu, nudności, zapalenie trzustki, choroba wrzodowa z możliwością perforacji i krwawienia, perforacja jelita (w szczególności u pacjentów z zapalną chorobą jelit), wrzodziejące zapalenie przełyku.
- Metaboliczne: ujemne saldo azotu z powodu katabolizmu białek.
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe: aseptyczna martwica głowy kości udowej i ramiennej, zwapnienia, artropatia neurogenna, utrata masy mięśniowej, osłabienie mięśni, osteoporoza, patologiczne złamania kości długich, wyrównania po wstrzyknięciu (po śródstawowe używać), steroid miopatia, zerwanie ścięgna, złamania kręgów kompresji.
- Neurologiczne/psychiczne: drgawki, depresja, chwiejność emocjonalna, euforia, ból głowy, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe z papilledema (guz rzekomy mózgu) zwykle po przerwaniu leczenia, bezsenność, wahania nastroju, zapalenie nerwów, neuropatia, parestezje, zmiany osobowości, zaburzenia psychiczne, zaburzenia równowagi.
- Okulistyka: wytrzeszcz, jaskra, zwiększone ciśnienie śródgałkowe, zaćma
- Inne: Nieprawidłowe złogi tłuszczu, zmniejszenie odporności na zakażenia, czkawka, zwiększona lub zmniejszona ruchliwość i ilość plemników, złe samopoczucie, twarz księżycy, zwiększenie masy ciała.

Podanie zewnątrzoponowe i dooponowe produktu Kenalog nie jest zalecane. Doniesienia o poważnych zdarzeniach medycznych, w tym śmierci, były powiązane z zewnątrzoponowym i dooponowym podawaniem kortykosteroidów.

Ograniczenia analizy

Najważniejszym ograniczeniem analizy jest brak odnalezionych wysokiej jakości dowodów naukowych odnoszących się do wskazań: świerzbicząca guzkowata, pemfigoid bliznowaciejący, sarkoidoza skórna oraz zespół Melkerssona -Rosenthala. Dodatkowo ocena bezpieczeństwa stosowanej terapii możliwa jest wyłącznie dla wskazań liszaj płaski, tynienie plackowate oraz trądzik odwrócony, ze względu na brak dowodów naukowych odnoszących się do pozostałych wskazań w zakresie bezpieczeństwa.

Ponadto należy mieć na uwadze zróżnicowane leczenie przed zastosowaniem TrA w iniekcji oraz różnice między terapiami, do których porównywano wnioskowaną technologię lekową.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na

pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt leczniczy Trimhexal był sprowadzany w ramach importu docelowego w latach 2016-2019 w analizowanych wskazaniach:

- produkt leczniczy Trimhexal w ampułkach 40 mg/ml we wskazaniach:
 - świerzbieżka guzkowata: 20 ampułek dla 2 pacjentów na łączną kwotę 291 zł netto;
 - bliznowiec: 130 ampułek dla 7 pacjentów na łączną kwotę 1894 zł netto;
 - łysienie czołowe bliznowaciejące: 50 ampułek dla 5 pacjentów na łączną kwotę 728 zł netto;
 - liszaj płaski: 50 ampułek dla 4 pacjentów na łączną kwotę 728 zł netto;
 - łysienie plackowate: 20 ampułek dla 2 pacjentów na łączną kwotę 291 zł netto;
 - łysienie uogólnione: 10 ampułek dla 1 pacjenta na łączną kwotę 145 zł netto (brak pewności ponieważ w dokumencie została wpisana kwota 1457 zł netto, natomiast jest to najprawdopodobniej pomyłka);
 - pemfigoid bliznowaciejący: 5 ampułek dla 1 pacjenta na łączną kwotę 73 zł netto (brak pewności ponieważ w dokumencie została wpisana kwota 728 zł netto, natomiast jest to najprawdopodobniej pomyłka);
 - toczeń układowy: 20 ampułek dla 1 pacjenta na łączną kwotę 291 zł netto;
 - trądzik odwrócony: 20 ampułek dla 1 pacjenta na łączną kwotę 291 zł netto;
 - zespół Melkerssona-Rosenthala: 10 ampułek dla 1 pacjenta na łączną kwotę 146 zł netto.
- Produkt leczniczy Trimheksal w ampułkach 10mg/ml we wskazaniach:
 - Bliznowiec: 10 ampułek dla 1 pacjenta na łączną kwotę 62 zł netto;
 - Łysienie czołowe bliznowaciejące: 30 ampułek dla 3 pacjentów na łączną kwotę 186 zł netto;
 - Twardzina ograniczona: 10 ampułek dla 1 pacjenta na łączną kwotę 62 zł netto.

Średni koszt jednostkowy, oszacowany na podstawie powyższych danych wyniósł:

- Dla Trimhexal 40 mg/ml około 14,56 PLN netto;
- Dla Trimhexal 10 mg/ml około 6,20 PLN netto.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Z danych otrzymanych z MZ wynika, że łączna liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach o import docelowy produktów w latach 2016-2019 wynosi 30.

Z powyższych danych wynika, że łącznie zrefundowano 380 ampułek produktu leczniczego Trimhexal, natomiast całkowita kwota refundacji wyniosła 5 843,70 PLN netto.

Biorąc pod uwagę powyższe, średni roczny koszt refundacji we wszystkich wskazaniach może wynieść 1 461 PLN netto.

Refundacja dotyczyła prawie wszystkich analizowanych wskazań, z wyjątkiem bliznowaciejącego zapalenia mieszków włosowych i sarkoidozy skórnej.

Brak jest innych danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie wpływu na budżet refundacji ocenianego produktu leczniczego, jednak prawdopodobnie wydatki płatnika pozostaną na podobnym poziomie co w latach ubiegłych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne:

- American Academy of Dermatology (AAD 2019) – dla wskazania: trądzik odwrócony
- American Academy of Family Physicians (AAFP 2009) - dla wskazania: bliznowiec
- Association of the Scientific Medical Societies of Germany (AWMF) - dla wskazania: świerzbiączka guzkowa
- European League Against Rheumatism (EULAR 2019) - dla wskazania: toczeń układowy
- British Association of Dermatologists (BJD 2012) - dla wskazania: pemfigoid, łysienie
- The British Society for Rheumatology (BSR 2017) - dla wskazania: toczeń układowy
- European Dermatology Forum (EDF 2015, 2017) - dla wskazania: trądzik odwrócony, twardzina układowa
- The European Academy of Dermatology and Venereology/ European Dermatology Forum (EADV/ EDF 2018) - dla wskazania: liszaj płaski
- Polish Dermatological Society (PDS 2016, 2019) – dla wskazania: pemfigoid, twardzina układowa

Rekomendacja kliniczna dotyczące leczenia bliznowca (AAFP 2009) oceniła pozytywnie stosowanie triamcinolonu (iniekcje) i zalecała stosowanie iniekcji steroidów (w tym triamcynolonu acetonidu) jako pierwszej linii leczenia.

Odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą leczenia świerzbiączki guzkowej (AWMF 2009). Iniekcje triamcinolonu są rekomendowane w dalszych liniach leczenia, w stężeniu 10-40 mg/ml z ewentualnym dodatkiem środka o działaniu przeciwbólowym. Warto zaznaczyć, iż iniekcje triamcinolonu są w tym wskazaniu (bliznowiec) standardem leczenia opisywanym w podręcznikach z dziedziny dermatologii (Jabłońska 2008).

W europejskich wytycznych EADV, EDF 2018 w leczeniu skórnej liszajki płaskiej w pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie m.in. triamcynolonu acetonidu.

W brytyjskich wytycznych BJD 2012 w łysieniu, u niektórych pacjentów odrastanie włosów stymuluje za pomocą wstrzyknięcia kortykosteroidów (m.in. acetonidu triamcynolonu). Kortykosteroidy nie są odpowiednie w przypadku szybko postępującego łysienia lub rozległej choroby.

Odnaleziono 2 rekomendacje polskie PDS 2016 oraz brytyjskie BJD 2012 dotyczące leczenia pemfigoidu. W wytycznych wskazano, że w leczeniu pierwszego rzutu zalecane jest stosowanie miejscowych sterydów w postaci kremu propionianu klobetazolu oraz z doustnego prednizonu. W wytycznych brazylijskich BJD 2012 podano, że najczęściej stosowanymi lekami w leczeniu pemfigoidu są prednizon i prednizolon.

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia tocznia układowego europejskie EULAR 2019 oraz brytyjskie BSR 2017. W brytyjskich wytycznych zaleca się stosować domięśniowo triamcynolon w łagodnych postaciach tocznia.

W odnalezionej rekomendacji europejskiej (EAD 2015) dotyczącej leczenia trądziku odwróconego zaleca się stosowanie triamcynolonu acetonidu w celu szybkiego zmniejszenia stanu zapalnego. Jest stosowany zarówno w monoterapii, jak i uzupełnienie terapii ogólnoustrojowych. W wytycznych amerykańskich (AAD 2019) w leczeniu trądziku odwróconego stosuje się terapie miejscowe, antybiotyki ogólnoustrojowe, terapie hormonalne i leki immunomodulujące. W przypadku leczenia miejscowego zaleca się stosowanie triamcynolonu doogniskowo (ang. intralesional).

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące leczenia twardziny ograniczonej polskie PDS 2019 oraz europejskie EDF 2017. W rekomendacjach wskazano, że podstawą terapii miejscowej jest leczenie kortykosteroidami. W przypadku postępującej choroby należy rozważyć włączenie terapii ogólnej. Zaleca się stosowanie metotreksatu oraz metotreksatu w połączeniu z GKS (np. prednizonem lub z metyloprednizolonem). W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji metotreksatu należy rozważyć włączenie mykofenolanu mofetylu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla wskazań: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, sarkoidoza skórna, zespół Melkerssona-Rosenthala.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 18.09.2019 r. (znak pisma: PLD.46434.4188.2019.AD) oraz sprostowania z dn. 19.09.2019 r. (znak pisma: PLD.46434.4188.2019.3.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Triamhexal (triamcinolone acetonide), we wskazaniach: świerzbieżka guzkowata, bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, bliznowiec, liszaj płaski, łysienie czołowe bliznowaciejące, łysienie plackowate, łysienie uogólnione, pemfigoid bliznowaciejący, sarkoidoza skórna, toczeń układowy, trądzik odwrócony, twardzina ograniczona, zespół Melkerssona-Rosenthala, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 3/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Triamhexal (triamcinolone acetonide), sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego, we wskazaniach: świerzbieżka guzkowata, bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, bliznowiec, liszaj płaski, łysienie czołowe bliznowaciejące, łysienie plackowate, łysienie uogólnione, pemfigoid bliznowaciejący, sarkoidoza skórna, toczeń układowy, trądzik odwrócony, twardzina ograniczona, zespół Melkerssona-Rosenthala

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2020 z dnia 13 stycznia 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Triamhexal (triamcinolone acetonide), sprowadzanego z zagranicy w ramach importu docelowego, we wskazaniach: świerzbieżka guzkowata, bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, bliznowiec, liszaj płaski, łysienie czołowe bliznowaciejące, łysienie

plackowate, łysienie uogólnione, pemfigoid bliznowaciejący, sarkoidoza skórna, toczeń układowy, trądzik odwrócony, twardzina ograniczona, zespół Melkerssona-Rosenthala

2. Raport nr OT.4311.16.2019 Produkt leczniczy Triamhexal (triamcinolone acetonide) we wskazaniach: świerzbieżka guzkowata, bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, bliznowiec, liszaj płaski, łysienie czołowe bliznowaciejące, łysienie plackowate, łysienie uogólnione, pemfigoid bliznowaciejący, sarkoidoza skórna, toczeń układowy, trądzik odwrócony, twardzina ograniczona, zespół Melkerssona-Rosenthala. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 09 styczeń 2020 r.