



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Produkt leczniczy
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

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.16.2019

Data ukończenia: 09 styczeń 2020 r.

Wykaz skrótów

AA	łysienie plackowate (alopecia totalis)
AE	zdarzeni niepożądane (ang. adverse event)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
FFA	łysienie czołowe bliznowaciejące (frontal fibrosing alopecia)
LPP	liszaja płaskiego mieszkowego (<i>lichen planopilaris</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
MR	Zespołem Melkersson Rosenthala
OLP	liszajem płaskim jamy ustnej (oral lichen planus)
p.o.	doustnie
PLC	placebo
PS	przegląd systematyczny
RCT	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. randomized clinical trial)
s.c.	podskórnice (łac. sub cutis)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SLE	toczeń układowy (systemic lupus erythematosus)
TAC	acetonidu triamcynolonu
Ustawa o refundacji	ustawa 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.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz skrótów	2
Spis treści	3
1. Podstawowe Informacje o zleceniu	4
2. Przedmiot i historia zlecenia	5
2.1. Korespondencja w sprawie	5
3. Problem zdrowotny	6
3.1. Problem zdrowotny.....	6
3.2. Liczebność populacji	13
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	14
4.1. Technologia oceniana	14
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	15
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	16
5. Opinie ekspertów klinicznych	17
6. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dot. ocenianej technologii medycznej	18
6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej	18
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	24
7. Wskazanie dowodów naukowych	25
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	25
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
7.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa	38
7.4. Ograniczenia analizy klinicznej	39
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 40	
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	40
9. Kluczowe informacje i wnioski	42
10. Źródła.....	48
11. Załączniki.....	50
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji	50
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań do przeglądu systematycznego	53

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zleceń do AOTMiT (RR-MM-DD)	16.09.2019, PLD.46434.4188.2019.3.AD
i znak pism zlecających	18.09.2019, PLD.46434.4188.2019.3.AD

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

Produkt leczniczy:

- Triamhexal, triamcinolone acetonide, roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 10 mg /1 ml i 40 mg /1ml
-

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.) 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.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Triamhexal, triamcinolone acetonide, roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 10 mg /1 ml i 40 mg /1ml
-

Do finansowania we wskazaniach:

świerzbiczka 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. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.09.2019 r. znak PLD.46434.4188.2019.2.AD (data wpłynięcia do AOTMiT: 17.09.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Triamhexal, triamcinolone acetonide, roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 10 mg/1 ml
- Triamhexal, triamcinolone acetonide, roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 40 mg/1 ml

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

Następnie pismem od Ministerstwa Zdrowia z dnia 18.09.2019 r. znak PLD.46434.4188.2019.3.AD (data wpłynięcia do AOTMiT: 19.09.2019 r.) poproszono o zmianę wskazania liszaj płaski przymieszkowy na liszaj płaski.

Dodatkowo pismem z dnia 29.11.2019 r. znak OT.4311.16.2019.TI.6 Agencja zwróciła się do MZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących refundacji produktów zawierających tramcinolone acetonide w ramach importu docelowego w ocenianych wskazaniach w latach 2016-2019. Dane te przekazano Agencji pismem z dnia 16.12.2019 r. znak PLD.46434.4188.2019.4.AD (data wpłynięcia do AOTMiT: 16.12.2019 r.).

Produkt Triamhexal nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Wskazany produkt jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny, na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

❖ Bliznowiec

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

Epidemiologia

Nie jest znana częstość występowania bliznowca w populacji ogólnej.

Etologia i czynniki ryzyka

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 pooparzeniowych) 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 śródbłoków) i czynnikami wzrostu (TGFA α , TGFB β i inne).

Obraz kliniczny

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 pooparzeniowych); zmiany nie mają skłonności do samoistnego ustępowania.

Diagnostyka

Rozpoznanie różnicowe dotyczy przerosłych blizn (cicatrices hypertrophicae), które różnią się ograniczeniem tylko do miejsc poprzedniego uszkodzenia skóry, bez tworzenia wypustek.

Leczenie

Zaleca się wstrzykiwanie triamcinolonu (10 mg/ml, tj. 0,01 g/ml), kilka razy w odstępach 7-20 dni. Na drobne i wczesne zmiany stosuje się także opatrunki okluzyjne z fluorowanymi steroidami (przy osłanianiu skóry otaczającej). W przypadku wczesnych keloidów pomocne jest stosowanie opatrunków uciskowych.

Korzystne wyniki uzyskuje się w części przypadków wstrzykiwaniami interferonu gamma (dawki jak w leczeniu raków podstawokomórkowych). Interferon gamma jest cytokiną o najsilniejszym działaniu hamującym syntezę kolagenu i procesy włóknienia.

[Jabłońska 2008]

❖ Świerzbączka guzkowa

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.

Epidemiologia

Nie jest znana częstość występowania świerzbiączki 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.

Etologia i czynniki ryzyka

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. Świerzbiączka guzkowa ma kliniczne i histologiczne cechy wspólne z liszajem zwykłym przewlekłym.

Obraz kliniczny

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.

Leczenie

Leczenie za pomocą leków neuroleptycznych jest niewystarczająco skuteczne, jednakże leki te powinny być stosowane jako leczenie uzupełniające.

Korzystne wyniki uzyskano podając talidomid (100-200 mg/d), jednakże lek ten jest bardzo niebezpieczny z powodu teratogenności (nie należy stosować go u kobiet w wieku reprodukcyjnym) i toksyczności, szczególnie w stosunku do układu nerwowego.

Miejscowe leczenie polega na stosowaniu silnie działających steroidów w opatrunkach okluzyjnych lub na doogniskowych wstrzykiwaniach triamcinolonu.

Krioterapia i laseroterapia dają niekiedy korzystne wyniki w przypadkach szczególnie opornych na leczenie.

[Jabłońska 2008]

❖ Sarkoidoza skórna

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

Epidemiologia

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.

Etiologia

Przyczyna sarkoidozy nie jest znana.

Objawy kliniczne

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 stawiania się trwałymi.

Leczenie

Ogólne: Doustne kortykosteroidy są podstawą leczenia w sarkoidozie. NLPZ mogą być wystarczające do złagodzenia dolegliwości ostrej sarkoidozy. Leki przeciwmalaryczne są wyborem w postaci skórnej i w zapaleniu stawów. Leki immunosupresyjne mogą być potrzebne w przypadku postępującej choroby. Leki biologiczne (antagoniści TNF- α) należy brać pod uwagę w przypadkach ciężkiej opornej choroby, ponieważ opisywano uzyskanie poprawy.

Miejscowe: Wysokiej mocy miejscowe kortykosteroidy są całkiem skuteczne w kontrolowaniu zmian. Ogniska lite mogą być nastrzykiwane acetonidem triamcynolonu 2,5-5 mg/ml w znieczuleniu miejscowym lub leczone krioterapią.

[Dermatologia 2010]

❖ 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.

Epidemiologia

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

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

Objawy

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.

Leczenie

Liszaj płaski jest przewlekłym problemem, tak że najlepsze co można osiągnąć, to złagodzenie objawów do czasu ustąpienia choroby. Kortykosteroidy są podstawą leczenia miejscowego: kortykosteroidy pod okluzję, w formie plastrów lub doogniskowo acetonid triamcynolonu 2,5-5 mg/ml. W jamie ustnej kortykosteroidy są leczeniem z wyboru. W ramach terapii można zastosować: tretinoinę w formie żelu, takrolimus i pimekrolimus w formie maści, preparaty cyklosporyny. Selektywna UVB, PUVA i bath PUVA są skuteczne i stały się jednymi z metod z wyboru w przypadkach rozległych i bardzo swędzących. Izolowane ogniska można leczyć za pomocą krioterapii albo chirurgicznie.

[Dermatologia 2010]

❖ 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.

Epidemiologia

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

Etiologia choroby nie jest znana.

Objawy

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.

Leczenie

Nie istnieje całkowicie skuteczna metoda leczenia. W leczeniu miejscowym u wielu pacjentów korzystne jest stosowanie emolientów. W stadium zapalnym dobre efekty daje zastosowanie maści lub kremów

kortykosteroidowych. Skuteczne mogą być także doogniskowe iniekcje kortykosteroidów. Fototerapia PUVA-bath jest obecnie uważana za leczenie z wyboru.

[Dermatologia 2010]

❖ 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.

Epidemiologia

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.

Etiologia

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.

Objawy

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 pod paznokciowe wybroczyny oraz teleangiektazje w obrębie palców i wałów pod paznokciowych. U 40% chorych na błonie śluzowej jamy ustnej występują nadżerki na podłożu rumieniowo-obrzękowym lub owrzodzenia pokryte włóknikiem. Najczęściej zajęte jest podniebienie twarde.

Leczenie

W leczeniu SLE stosuje się cztery podstawowe grupy leków: przeciwmalaryczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne.

[Dermatologia 2010]

❖ Łysienie plackowate

Alopecia totalis oznacza całkowitą utratę włosów na głowie, natomiast alopecia universalis utratę włosów na całym ciele.

Epidemiologia

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

Etiologia

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.

Objawy

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.

Leczenie

Nie jest znane swoiste leczenie łysienia plackowatego. W chorobie o ograniczonym zasięgu pomocne może być stosowanie cynku. Można stosować kortykosteroidy miejscowe. Do zmian można wstrzykiwać acetonid triamcinolonu w skojarzeniu z miejscowym lekiem znieczulającym.

[Dermatologia 2010]

❖ Łysienie czołowe bliznowaciejące

Łysienie czołowe bliznowaciejące (*frontal fibrosing alopecia*, FFA) jest rzadką odmianą łyszenia płaskiego mieszkowego (*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. Częstym objawem podmiotowym jest uczucie pieczenia, palenia i swędzenia skóry oraz ból odczuwany podczas dotyknięcia włosów (trichodynia).

Epidemiologia

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

Etiologia

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

Objawy

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).

[źródło: <https://podyplomie.pl/dermatologia/17785,lysenie-czolowe-bliznowaciejace-patogeneza-i-leczenie>]

Leczenie

Podstawą leczenia jest miejscowe stosowanie silnych kortykosteroidów lub iniekcje doogniskowe.

[Dermatologia 2010]

❖ Bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych

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

Etiologia

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

Objawy

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 nacieki zapalne szerzą się w głąb i na boki. W końcu powstaje ognisko łysiny z kępkami szczątkowych włosów. Skóra staje się atroficzna.

Leczenie

W leczeniu wymienia się antybiotykoterapię (rifampicyna, klindamycyna).

[Dermatologia 2010]

❖ Trądzik odwrócony

Epidemiologia

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 uwzględni się postaci łagodne z nielicznymi wykwitami.

Etiologia

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.

Objawy

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, draży w głąb, wreszcie pęka, wytwarzając przetoki i blizny.

Leczenie

Podstawą jest leczenie operacyjne. Jeżeli zmiany zostaną wycięte, gdy są jeszcze małe, postęp procesu chorobowego można zatrzymać. Jeżeli choroba jest nasiloną, przed zabiegiem, często przez kilka miesięcy leczy się pacjenta izotretinoiną i antybiotykami. Bardzo ciężka choroba wymaga krótkiej wstawki kortykosteroidów podawanych ogólnie.

[Dermatologia 2010]

❖ Pemfigoid bliznowaciejący

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 bezpośredniej.

Epidemiologia

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.

Etiologia

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.

Objawy

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.

Leczenie

Dwa cele terapii to reedukacja zapalenia i kontrola bliznowacenia. Niewielkie zmiany w jamie ustnej i na skórze można często kontrolować miejscowymi kortykosteroidami. Systemowe leczenie dapsonem lub w skojarzeniu z tetracykliną bądź nikotynamidem również daje korzyści. Ciężkie zmiany na błonach śluzowych powinny być leczone w sposób multidyscyplinarny. Terapia powinna rozpoczynać się systemowymi kortykosteroidami. Najlepszym lekiem immunosupresyjnym wydaje się być cyklofosfamid. Miejscowe leczenie oczu obejmuje kortykosteroidy lub cyklosporynę w kroplach, jak również podspojówkowe iniekcje mitomycyny.

[Dermatologia 2010]

❖ 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).

Epidemiologia

Biorąc pod uwagę różne kliniczne warianty zespołu należy podkreślić, że nie jest to tak rzadka jednostka chorobowa. Często 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.

Objawy

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 po³owie 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.

Etiologia

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

Leczenie

Leczenie sterydami (doustnie i miejscowo w formie iniekcji) daje najlepsze choć krótkotrwałe efekty, zwłaszcza podczas stosowania wysokich dawek KS oraz w początkowym etapie schorzenia. Leczenie antybiotykami i eradykacja ognisk infekcji w ustroju tylko u nielicznych chorych daje ustąpienie obrzęku lub dłuższy okres remisji. Leki immunosupresyjne (Azatiopryna, Cyclosporyna A) jak również leki przeciwhistaminowe, danazol, leki antymalaryczne również nie dają w pełni zadowalających efektów. Niektóre metody fizykoterapeutyczne np. jontoforeza hydrokortyzonowa, mogą być godne polecenia ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność porównywalną z innymi metodami. W przypadku utrwalonego powiększenia warg pozostają zabiegi o charakterze chirurgii plastycznej.

[Antoszczyk 2008]

3.2. Liczebność populacji

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej dla leku Triamhexal w analizowanych wskazaniach. W toku prac nad analizą uzyskano opinię od 1 eksperta: prof. dr hab. Joanny Narbutt – Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii.

Tabela 1. Podsumowanie danych otrzymanych od ekspertów klinicznych dotyczących liczebności analizowanej populacji

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. Joanna Narbutt – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii			
świerzbiczka guzkowata	2108	23-30%	<i>Obecna l. chorych – dane na podstawie map zdrowotnych (Departament Analiz i Strategii MZ); odsetek osób – szacunki własne</i>
bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych		23-30%	
bliznowiec	3914	50%	
liszaj płaski	2398	23-30%	
łysienie czołowe bliznowaciejące	170	23-30%	
łysienie plackowate	13594	40%	
łysienie uogólnione	1599	40%	
pemfigoid bliznowaciejący	88	10%	
sarkoidoza skórna			
toczeń układowy	6709	5%	
trądzik odwrócony	535	10-20%	
twardzina ograniczona	2304	5%	
zespół Melkerssona-Rosenthala		5%	

Dodatkowo w tabeli nr 8 przedstawiono dane MZ dotyczące liczebności populacji, która uzyskała zgodę na refundację w ramach importu docelowe produktów leczniczych zawierających **triamcinolone acetonide** w latach 2016-2019 (rozdział „8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce”).

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana

Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt Triamhexal nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ w latach 2016-2019 roku produkt ten na podstawie uzyskanej zgody był sprowadzany w ramach importu docelowego. Refundacja dotyczyła niemal wszystkich analizowanych w ramach niniejszego wniosku wskazań, z wyjątkiem bliznowaciejącego zapalenia mieszków włosowych i sarkoidozy skórnej.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanej technologii medycznej na podstawie ulotki dostępnej na stronie internetowej www.gelbe-liste.de.

Tabela 2. Informacja dotycząca produktu leczniczego Triamhexal

Nazwa produktu	Triamhexal, triamcinolone acetonide, roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 10 mg/1 ml Triamhexal, triamcinolone acetonide, roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 40 mg/1 ml
Postać farmaceutyczna	Zawiesina do wstrzykiwań
Wskazania	<p>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.</p> <p>Podanie doogniskowe jest wskazane w leczeniu ścięgien i zapalenia ścięgien, łokcia tenisisty i zapalenia kaletki.</p> <p>Zastosowanie dostawowe wskazane jest w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 postacie okołostawowe kości ramiennej, • jako dodatek do śródstawowych zastrzyków w radioterapii i chemioterapii w przewlekłym zapaleniu wewnętrznej warstwy torebki stawowej (synowiorteza).
Dawkowanie	<p>Do wstrzyknięcia podskórnego ognisk dermatologicznych pobiera się 1 ml TriamHEXAL za pomocą strzykawki. Zalecana dawka to 1 mg acetonidu triamcynolonu na cm² uszkodzenia skóry. Jeśli w jednej sesji leczonych jest więcej niż jedno ognisko, dzienna dawka nie powinna przekraczać 30 mg u dorosłych i 10 mg w acetonidu triamcynolonu u dzieci.</p> <p>W przypadku bliznowców TriamHEXAL musi być wstrzyknięty bezpośrednio w tkankę bliznowatą - nie podskórnie.</p> <p>Przy wielokrotnym stosowaniu należy zachować odstęp między zastrzykami wynoszący 3-4 tygodnie.</p> <p>Podczas leczenia doogniskowego dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat otrzymują do 10 mg acetonidu triamcynolonu w przypadku mniejszych obszarów i 10-40 mg acetonidu triamcynolonu w przypadku większych obszarów, w zależności od wielkości i lokalizacji leczonego obszaru.</p> <p>W przypadku stosowania w stawie dawkowanie zależy od wielkości stawu i nasilenia objawów. Ogólnie u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat zaleca się: małe stawy (np. palce u rąk i nóg) – do 10 mg leku, średniej wielkości stawy (np. ramię, łokieć) – 20 mg leku, duże stawy (np. biodro, kolano) – 20-40 mg leku. Jeśli zaangażowanych jest kilka stawów, można podać łącznie do 80 mg.</p>
Ostrzeżenia	<p>Przed zastosowaniem leku skonsultuj się z lekarzem, farmaceutą lub lekarzem specjalistą.</p> <p>Jeśli wystąpią zaburzenia widzenia lub inne problemy ze wzrokiem, skontaktuj się z lekarzem.</p> <p>Po wstrzyknięciu acetonidu triamcynolonu wystąpiły przypadki poważnych reakcji anafilaktycznych aż do wstrząsu anafilaktycznego, w tym śmierci, niezależnie od drogi podania.</p> <p>Należy unikać bezpośredniego wstrzykiwania glikokortykoidów do ścięgien, ponieważ może to później doprowadzić do zerwania ścięgna. Dlatego należy zachować ostrożność podczas wstrzykiwania do pochewki ścięgna, aby uniknąć wstrzyknięcia do ścięgna. Unikaj wielokrotnego wstrzykiwania w osłonę ścięgna w stanie zapalnym, ponieważ może to spowodować zerwanie ścięgna i uszkodzenie.</p> <p>Działanie kortykosteroidów może być wzmocnione u pacjentów z marskością wątroby.</p> <p>Klirens metaboliczny hormonów kory nadnerczy jest zmniejszony u pacjentów z niedoczynnością tarczycy i zwiększony u pacjentów z nadczynnością tarczycy. Zmieniona czynność tarczycy może wymagać dostosowania dawki kortykosteroidu.</p> <p>Mogą wystąpić zaburzenia miesiączkowania i obserwowano krwawienie z pochwy u kobiet po menopauzie.</p> <p>Podczas stosowania TriamHEXAL u diabetyków może wystąpić zwiększone zapotrzebowanie na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe.</p>

	<p>U pacjentów z trudnym do kontrolowania wysokim ciśnieniem krwi konieczne jest regularne monitorowanie ciśnienia krwi podczas leczenia TriamHEXAL</p> <p>Pacjentów z ciężką niewydolnością serca (niewydolnością serca) należy uważnie obserwować, ponieważ istnieje ryzyko pogorszenia stanu zdrowia.</p> <p>Ze względu na ryzyko przebiccia ściany jelita (perforacja jelit), TriamHEXAL może być stosowany tylko wtedy, gdy istnieją istotne wskazania i przy odpowiednim monitorowaniu, jeśli występuje ciężkie zapalenie błony śluzowej jelita grubego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) z zbliżającą się perforacją, zapaleniem uchyłków, enteroanastomozami (bezpośrednio po zabiegu).</p> <p>Zachowaj ostrożność w przypadku poważnych chorób mięśni, skłonności do zakrzepicy i zatorowości, raka z przerzutami, ostrego i przewlekłego zapalenie nerek.</p>
Mechanizm działania	TriamHEXAL zawiera aktywny składnik acetonid triamcynolonu (glukokortykosteroid), zmodyfikowany hormon kory nadnerczy o właściwościach m.in. przeciwzapalnych i przeciwalergicznych.
Podmiot odpowiedzialny	Hexal AG Industriestraße 25 83607 Holzkirchen Niemcy

Źródło: https://www.gelbe-liste.de/produkte/TriamHEXAL-40-mg-Injektionssuspension_8666

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ produkt leczniczy Triamhexal był sprowadzany dla polskich pacjentów w ramach importu docelowego w latach 2016 – 2019 (patrz rozdział 8).

Produkt leczniczy Triamhexal nie był wcześniej oceniany przez AOTMiT.

Natomiast w 2013 r. ocenie Agencji podlegał inny produkt zawierający triamcinolone acetonide – lek Kenalog we wskazaniach: bliznowiec, świerzbiczka guzkowata i ciężka postać trądzika skupionego/bliznowaciejącego w ramach zasadności wydawania zgody na refundację (zlecenie w BIP Agencji nr [128/2013](#), [129/2013](#) oraz [130/2013](#)). Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości jak i Rekomendacja Prezesa były pozytywne dla refundacji w ramach wnioskowanych wówczas wskazań. W pozytywnym Stanowisku i Rekomendacji powołano się na stanowisko eksperta, w opinii którego „doogniskowe podawanie Kenalogu jest jedną z metod leczenia bliznowców, alternatywnym sposobem leczenia świerzbiczki guzkowej z występowaniem dużych guzków, niepoddających się innemu leczeniu oraz ważną opcją leczenia w przypadku szpecących bliznowców potrądzikowych w trądziku bliznowaciejącym.”

4.3. Alternatywne technologie medyczne

W toku prac Agencja otrzymała opinię od 1 eksperta: prof. dr hab. Joanny Narbutt – Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Przegląd interwencji opcjonalnych stosowanych w analizowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
Prof. dr hab. Joanna Narbutt – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii						
Świerzbiczka guzkowata, bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, bliznowiec, liszaj płaski, łysienie czołowe bliznowaciejące, łysienie plackowate, łysienie uogólnione, pemfigoid bliznowaciejący, sarkoidoza skóry, toczeń układowy, trądzik odwrócony, twardzina ograniczona, zespół Me kerssona-Rosenthala	Miejscowe i ogólne GKS, plastry silikonowe	-	-	x	-	<i>Dane własne</i>

5. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała opinię od 1 eksperta: prof. dr hab. Joanny Narbutt – Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Opinie ekspertów dotyczące finansowania analizowanych technologii

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Joanna Narbutt – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Wszystkie choroby są przewlekłe i nawrotowe, nie ma skutecznej metody leczenia.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Dostępność triamcinolonu do stosowania miejscowego – ogranicza AE związane z ogólnym podawaniem leków.
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie widzę
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Jest to technicznie prosta metoda, nie powinno być problemów; jest w zakresie umiejętności dermatologów.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Przypadki odporne na miejscowe GKS
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Osoby obawiające się iniekcji

6. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dot. ocenianej technologii medycznej

6.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (<http://www.health.govt.nz/>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);

oraz strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono 9-10.12.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla wskazań: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, sarkoidoza skórna, zespół Melkerssona-Rosenthala.

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

Odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą leczenia świerzbiczkę guzkową 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 liszaja płaskiego w pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie m.in. **triamcynolon acetonidu**.

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

Odnaleziono 2 rekomendacje polskie PDSC 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 (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).

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 metyloprednizonem). W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji metotreksatu należy rozważyć włączenie mykofenolanu mofetylu.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Bliznowiec	
AAFP 2009 (amerykańskie)	<p>Wytyczne dotycząc leczenia bliznowca</p> <p>Kriochirurgia (np. usuwanie zmian ciekłym azotem) jest użyteczna w przypadku małych zmian oraz w kombinacji z innymi technikami (B)</p> <p>Iniekcje kortykosteroidów w chorobowo zmienione obszary skóry w celach profilaktycznych oraz leczniczych należą do pierwszej linii leczenia keloidów (B)</p> <p>W wytycznych zaleca się stosowanie iniekcji steroidów (m.in. triamcynolon acetonidu).</p> <p>Folia elastomeru silikonowego jest nieinwazyjną, lecz czasochłonną terapią stosowaną w pierwszej linii profilaktyki i leczenia keloidów (B)</p> <p>W przypadku niepowodzenia I linii leczenia, II linia leczenia obejmuje terapię kombinowaną (chirurgia, folie elastomeru silikonowego, iniekcje kortykosteroidów) (B)</p> <p>Iniekcje werapamilu, fluorouracylu, bleomycyny oraz interferonu alfa-2b oraz zewnętrznie stosowany imiquimod w 5% kremie ocenić można jako terapię rozsądną, ale mniej zbadaną, jednak stanowiącą alternatywę dla terapii kortykosteroidami w postaci iniekcji. (B)</p> <p>Nieliczne wykonane badania nie potwierdziły skuteczności żelu z ekstraktem z cebuli o witaminy E podawanych zewnętrznie na skórę w cofaniu się zmian koloidowych. (B)</p> <p><i>Metodyka: Nie opisano czy przedstawiony przegląd literatury miał charakter systematyczny. Opisano siłę rekomendacji w skali zgodnie z systemem SORT (A = dowody spójne i dobrej jakości; B = dowody niespójne lub o ograniczonej jakości; C = dowody niskiej jakości uzyskane na drodze konsensusu)</i></p>
Świerzbiczka guzkowa	
AWMF 2009 (niemieckie)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyka i leczenie świerzbiączki guzkowej</p> <p>Pierwszą linią terapii świerzbiączki guzkowej jest dokładna diagnostyka i próba systematycznej eliminacji czynników powodujących zmiany chorobowe.</p> <p><u>Leczenie miejscowe:</u></p> <p>Rekomenduje się użycie mometazonu i metyloprednizonu, szczególnie na początku terapii. Dopuszcza się stosowanie leku częściej niż wynika to z zaleceń producenta. Większą efektywność uzyskuje się poprzez stosowanie steroidów w opatrunkach okluzyjnych.</p> <p>Iniekcje doskórne triamcinolonu powinny być starannie rozważone. Może być on podawany w stężeniu 10-40 mg/ml z ewentualnym dodatkiem środka o działaniu znieczulającym. Nieodpowiednie podanie iniekcji może prowadzić do atrofii skóry.</p> <p>W wielu badaniach wykazano skuteczność inhibitorów kalcyneuryny podawanych na skórę. Podobnie jak w przypadku steroidów działanie inhibitorów kalcyneuryny może wzmocnione poprzez zastosowanie opatrunku okluzyjnego.</p> <p>Istnieje kilka raportów wskazujących na skuteczność stosowania analogów witaminy D3.</p> <p>Do substancji krótkoterminowo poprawiających stan pacjenta należą: mentol, mocznik oraz polidokanol.</p> <p>Badania retrospektywne oraz badania bez grupy kontrolnej wykazały skuteczność terapii kapsaicyną, może ona redukować objawy świerzbiączki oraz prowadzić do remisji guzków.</p> <p>Wykazano także pewną skuteczność stosowania antagonistów inhibitorów kannabinoidowych</p> <p><u>Leczenie ogólne:</u></p> <p>Do najczęściej stosowanych leków w leczeniu ogólnym należą leki przeciwhistaminowe. Obejmuje ono pierwszą generację antagonistów receptora H1, takich jak klemastyna, hydroksyzyna, prometajna stosowaną w celu poprawy jakości snu pacjenta.</p> <p>Możliwe jest również stosowanie antagonistów receptora H1 drugiej generacji, takich jak: cetyryzyna, lewocetyryzyna, loratadyna, desloratadyna, azelastyna, feksofenadyna, ebastyna lub rupatadyna. Stosowanie tych leków jest jednak dyskusyjne z uwagi na konieczność stosowania wysokich dawek dla osiągnięcia efektu terapeutycznego, często wyższych niż przewidziane w ChPL.</p> <p>W jednym badaniu wykazano skuteczność stosowania cyklosporyny w świerzbiączce guzkowej.</p> <p>Uważa się również, że gabapentyna wykazuje skuteczność w leczeniu świerzbiączki guzkowej.</p> <p>Leki antydepresyjne powinny być stosowane wyłącznie wtedy gdy choroba wpływa negatywnie na psychikę pacjenta.</p> <p>W jednym badaniu wykazano również skuteczność stosowania naltreksonu (antagonista receptora opioidowego) w leczeniu świerzbiączki.</p> <p>Talidomid, jeśli jest stosowany w świerzbiączce powinien być podawany z wielką ostrożnością z uwagi na jego działanie teratogenne.</p> <p>Potwierdzono także skuteczność działania roksitromycyny w połączeniu z trnasilatem w leczeniu świerzbiączki</p> <p><u>Inne metody leczenia:</u></p> <p>Inne metody leczenia obejmują usuwanie zmian przy pomocy ciekłego azotu, laserem, jednak mogą być one stosowane w przypadku gdy zmiany nie są rozległe.</p> <p>Leczenie psychiatryczne i psychosomatyczne jest ważnym elementem terapii.</p> <p><i>Metodyka: Przegląd literatury, nie opisano czy przegląd miał charakter systematyczny</i></p>
Liszaj płaski	
EADV, EDF 2018 (europejskie)	<p>Liszaj płaski to choroba przewlekła, głównym celem leczenia jest kontrola objawów i minimalizacja uszkodzeń. W wytycznych podajemy zalecenia dotyczące sposobów leczenia różnych form liszaja płaskiego. Leki, z wyjątkiem miejscowych preparatów steroidowych, stanowią sposoby leczenia niezgodne z przeznaczeniem off-label.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie liszaja płaskiego w pierwszej linii leczenia</p> <p><u>Skórny liszaj płaski</u></p> <p>Miejscowe glikokortykoidy są leczeniem z wyboru, chociaż ich skuteczność nie została udowodniona w randomizowanych, kontrolowanych badaniach. Gdy miejscowe glikokortykoidy są nieskuteczne, podaje się doustne kortykosteroidy. Doustne kortykosteroidy są również wskazane od początku leczenia, kiedy pojawiają się zmiany zanikowe (ang. atrophic lesions) we wczesnej fazie rozwoju choroby.</p> <p><u>W pierwszej linii leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ sterydy miejscowe (triamcynolon acetonidu, acetonid fluocynolonu, dipropionian betametazonu i propionian klobetazolu) lub zastrzyk wewnątrznaczyniowy triamcynolonu, szczególnie w przypadku zmian przerostowych lub niereagujących (ang. hypertrophic or unresponsive lesions) (5-20 mg / ml co 2-4 tygodnie). ▪ Kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym (zastrzyki doustne lub domięśniowe). W przypadku gdy zmiany nie reagują na leczenie miejscowe, prednizon doustny w dawce 30–80 mg / dobę przez 4–6 tygodni lub domięśniowe wstrzyknięcia 40–80 mg triamcynolonu co 6–8 tygodni. ▪ Acyretreyna 20-35 mg / d lub izotretreyna ▪ Doustna cyklosporyna (3-5 mg / kg / d) <p><u>Liszaj płaski błony śluzowej</u></p> <p>W pierwszej linii leczenia zalecane są następujące interwencje w leczeniu liszaja płaskiego błony śluzowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ miejscowe sterydy (propionian klobetazolu 0,05%, triamcynolon, betametazon, fluocynonid, flutikazon, deksametazon i prednizon w różnych postaciach). Dożołądkowe wstrzyknięcie kortykosteroidów (hydrokortyzon acetonid triamcynolonu, deksametazon i metyloprednizon) ▪ Kortykosteroidy układowe (doustne) - kortykosteroidy ogólnoustrojowe, metyloprednizon lub prednizon (30-80 mg / dzień) ▪ Początkowo retinoidy ogólnoustrojowe, takie jak acyretreyna (25–50 mg / d), a następnie izotretreyna (0,5–1 mg / kg / d), ▪ Miejscowe retinoidy (izotretreyna 0,05-0,1%) lub inne formy pochodnych witaminy A mogą eliminować białe zmiany, ▪ Doustna cyklosporyna (3-10 mg / kg / dzień) <p><u>Liszaj płaski narządów płciowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ rekomendowane są Miejscowe sterydy (czopki doodbytnicze octanu hydrokortyzonu, klobetazol lub innej silnej miejscowej maści) ▪ sugerowane są następujące interwencje: inh bitor kalcyneuryny, takrolimus - pimekrolimus Miejscowy środek znieczulający, uspokajające leki przeciwhistaminowe, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub przeciwdrgawkowe w małych dawkach. <p><u>Liszaj płaski mieszkowy (ang. lichen planopilaris)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Miejscowe sterydy (bardzo silne, silne, łagodne) ▪ Dożołądkowe wstrzyknięcie kortykosteroidów (np. triamcynolon 5-20 mg / ml co 2-4 tygodnie) ▪ Sterydy ogólnoustrojowe (30-80 mg / dzień prednizonu) ▪ Cyklosporyna w podawaniu ogólnoustrojowym (3-10 mg / kg / d) ▪ Siarczan hydroksychlorochiny (200–400 mg / d lub 6,5 mg / kg dziennie przez 6–12 miesięcy) ▪ Metotreksat (15 mg / tydzień przez 6 miesięcy) ▪ Miejscowe inhibitory kalcyneuryny, głównie takrolimus <p><u>Liszaj płaski płytek paznokciowych</u></p> <p>Jako leczenie pierwszego rzutu można zastosować zastrzyki acetonidu triamcynolonu 0,5 mg / kg domięśniowo co 30 dni oraz zastrzyki wewnątrzramowe acetonidu triamcynolonu 0,5-0,1 mg / paznokieć co 2 miesiące. Doustny prednizon w dawce 0,5 mg / kg przez 3 tygodnie wykazał wyraźną poprawę i jest przydatny, gdy jest wiele paznokci wymaga leczenia. U niektórych pacjentów dobre rezultaty przynosi stosowanie na zajętych miejscach miejscowych sterydów.</p> <p><i>Metodyka: Przegląd literatury, nie opisano czy przegląd miał charakter systematyczny</i></p>
BJD 2012 (brytyjskie)	<p style="text-align: center;">Łysienie</p> <p><u>Kortykosteroidy</u></p> <p>Miejscowe kortykosteroidy (poziom dowodów 2+). Bardzo silne miejscowe sterydy są szeroko stosowane w leczeniu łysienia plackowatego, ale dowody na ich skuteczność są ograniczone. W wytycznych wskazano badanie RCT w którym u pacjentów z nieregularnym łysieniem plackowatym (ang. patchy alopecia areata) stosowano dezoksimetazon w postaci kremu w porównaniu z placebo.</p> <p>Propionian klobetazolu stosowany w postaci opatrunku okluzyjnego może być skuteczny u niektórych pacjentów. Zapalenie mieszków włosowych (ang. folliculitis) jest częstym skutkiem ubocznym leczenia silnymi miejscowymi sterydami.</p> <p>Kortykosteroidy domiejscowe (ang. intralesional) (poziom dowodów 3). U niektórych pacjentów odrastanie włosów stymuluje za pomocą wstrzyknięcia kortykosteroidów (np. heksacetonid triamcynolonu lub triamcynolon acetonidu). <u>Powszechnie stosowanymi lekami są octan hydrokortyzonu i acetonid triamcynolonu.</u></p> <p>Kortykosteroidy nie są odpowiednie w przypadku szybko postępującego łysienia lub rozległej choroby.</p> <p>Kortykosteroidy układowe (poziom dowodów 3). Istnieje kilka opublikowanych serii przypadków leczenia kortykosteroidami z zastosowaniem różnych doustnych i dożylnych schematów leczenia (dożylnie prednizon, dożylnie metyloprednizon, doustny prednizon, deksametazon).</p> <p>Immunoterapia (poziom dowodów 2 ++)- Alergeny kontaktowe, które zostały użyte w leczenie łysienia plackowatego obejmuje: 1-chloro, 2,4, dinitrobenzen (DNCB); SADBE (ang. squaric acid dibutylester); i 2,3-difenylocyklopropenon (DPCP).</p> <p>W wytycznych wymieniono stosowanie następujących leków w leczeniu łysienia plackowatego: psoralen + ultrafiolet A (poziom dowodów 3)</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Minoksydyl (poziom dowodów 2–) Ditranol (poziom dowodów 3) Inhibitory kalcyneuryny (poziom dowodów 3) Analogi prostaglandyny (latanoprost i bimatoprost) (poziom dowodów 2–) Leki biologiczne (poziom dowodów 3) Sulfasalazyna (poziom dowodów 3) Metotreksat (poziom dowodów 3) Izoprinosine (poziom dowodów 2–) Laseroterapia (poziom dowodów 3) Aromaterapia (poziom dowodów 3) Hipnoterapia (poziom dowodów 3)</p> <p><i>Poziom dowodów: 1 ++ wysokiej jakości metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1+ Dobrze przeprowadzone metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z niskim ryzykiem błędu systematycznego; 1– Metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub RCT z wysokim ryzykiem błędu; 2 ++ Systematyczne przeglądy wysokiej jakości badań kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kontrolne lub kohortowe o bardzo niskim ryzyku błędu; 2+ Dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem; 2– Badania kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem; 3 Badania (na przykład opisy przypadków, serie przypadków); 4 Opinia eksperta, konsensus</i></p>
Pemfigoid	
<p>PDSC 2016 (polskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pemfigoidu (ang. bullous pemphigoid) <u>Leczenie ciężkiego pemfigoidu</u> Wielu ekspertów twierdzi, że ciężki pemfigoid to taki, w którym obserwuje się wysiewy ponad 10 nowych pęcherzy na dobę. U takich chorych <u>najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem (pierwszy stopień wiarygodności) jest krem zawierający 0,05% propionianu klobetazolu stosowany w monoterapii</u>. Pierwszy stopień wiarygodności w terapii ciężkiego pemfigoidu <u>ma również prednizon</u> w dawce 1 mg/kg m.c. Ta forma terapii obarczona jest jednak zwiększoną liczbą działań niepożądanych oraz zwiększoną śmiertelnością (40% w 1. roku leczenia) w porównaniu z kremem z 0,05% klobetazolu i dlatego eksperci nie rekomendują stosowania prednizonu w dużych dawkach.</p> <p><u>Wybór alternatywnych metod leczenia pemfigoidu</u> zależy m.in. od obecności przeciwwskazań do stosowania glikokortykosteroidów. Należy jednak zaznaczyć, że nie ma dowodów na ich skuteczność i nie powinny być one stosowane jako leczenie pierwszego rzutu. Do alternatywnych metod leczenia pemfigoidu należą: tetracyklina (2 g/dobę) + witamina PP (do 2 g/dobę), metotreksat (7,5–15 mg 1 raz w tygodniu) doustnie lub podskórnie.</p> <p>W wyjątkowych przypadkach możliwe jest rozważenie zastosowania poniższych leków, ale ich skuteczność nie została potwierdzona: azatiopryna – 1–2,5 mg/kg m.c./dobę, mykofenolan mofetylu – 2 g/dobę lub mykofenolan sodowy 1,44 g/dobę, dapson – do 1,5 mg/kg m.c./dobę, cyklofosfamid – 1–3 mg/kg m.c./dobę p.o. lub w postaci pulsów i.v. 1 g/miesiąc.</p> <p><u>Leczenie pemfigoidu zlokalizowanego lub o niewie kim nasileniu</u>. W leczeniu pemfigoidu o niewielkim nasileniu preferowane jest leczenie kremem z klobetazolem. Możliwe jest także stosowanie prednizonu.</p> <p><u>Leczenie opornego pemfigoidu</u> W przypadku BP opornego na leczenie miejscowe klobetazolem i terapię prednizonem należy rozważyć metody alternatywne: metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu, immunoglobuliny dożylnie (trzeci stopień wiarygodności); immunoadsorcję (czwarty stopień wiarygodności); leki biologiczne: anty-CD20 (rytuksymab), anty-IgE (omalizumab) (czwarty stopień wiarygodności); cyklofosfamid (trzeci stopień wiarygodności); wymianę plazmy (pierwszy stopień wiarygodności).</p> <p><i>Poziom jakości dowodów: Pierwszy stopień wiarygodności przyznano prospektywnym, wieloośrodkowym badaniom randomizowanym, drugi stopień – badaniom randomizowanym jednoośrodkowym lub wieloośrodkowym retrospektywnym, trzeci stopień – opisom serii przypadków, czwarty stopień – doniesieniem dotyczącym pojedynczych przypadków, a piąty stopień – opiniom ekspertów.</i></p>
<p>BJD 2012</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pemfigoidu (ang. bullous pemphigoid) <u>Sterydy ogólnoustrojowe</u> (siła zalecenia A; poziom dowodów 1+) Najczęściej stosowanymi lekami są prednizon i prednizolon (leki uważane za biorównoważne). W wytycznych podano ogólne wnioski: - Sterydy ogólnoustrojowe są uznane za najlepszy sposób leczenia pemfigoidu; - Występujące niekorzystne działania (ang. adverse effects) immunosupresyjne i metaboliczne są zależne od dawki; - Dawki prednizolonu wynoszące 0,75–1 mg/kg mg raz dziennie są skuteczne w ciągu 1–4 tygodni w około 60–90% przypadków.</p> <p><u>Miejscowe kortykosteroidy</u> (siła zalecenia A; poziom dowodów 1+) W wytycznych wymieniono w leczeniu pierwszego rzutu stosowanie miejscowych sterydów: krem 0,05% propionianu klobetazolu (20 g) nakładany dwa razy dziennie (całkowita dawka dobowo 40 g), porównywano z doustnym prednizonem (1 mg/kg) 1 dziennie w leczeniu pemfigoidu. Istotną korzyść propionianu klobetazolu wykazano w rozległej chorobie (ponad 10 nowych pęcherzy dziennie). W grupie chorych o umiarkowanej chorobie (mniej niż 10 nowych pęcherze dziennie) nie stwierdzono istotnych różnic między kremem propionianu klobetazolu a prednizonem.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>W wytycznych wskazano leczenie pemfigoidu (ang. bullous pemphigoid)</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku miejscowej lub łagodnej choroby <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bardzo silne miejscowe sterydy (stosowane na skórę uszkodzoną) (siła zalecenia A) ▪ Kortykosteroidy ogólnoustrojowe 0–3 mg/kg dziennie ± zastosowane bardzo silne miejscowe sterydy na skórę uszkodzoną (siła zalecenia A) ▪ Antybiotyki przeciwzapalne ± bardzo silne miejscowo sterydy stosowane na skórę uszkodzoną: doksycyklina 200 mg/dziennie, oksytetracyklina 1 g/dziennie, lymecyklina 408 mg dwa razy na dobę, minocyklina 100 mg/dziennie, erytromycyna 1–2 g/dziennie (siła zalecenia D) - w przypadku umiarkowanej do ciężkiej choroby <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortykosteroidy ogólnoustrojowe 0–5–1 mg/kg dziennie ± bardzo silne miejscowe sterydy (siła zalecenia A) ▪ Bardzo silne miejscowe sterydy 5-15 g dwa razy dziennie na całą powierzchnię skóry (siła zalecenia A) ▪ Antybiotyki przeciwzapalne ± bardzo silne miejscowo sterydy stosowane na skórę uszkodzoną (jak wyżej) (siła zalecenia D) - W przypadku choroby o dowolnym stopniu nasilenia i braku reakcji na istniejące leczenie lub w przypadku nawrotów choroby należy rozważyć zmianę lub dodanie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortykosteroidy układowe 0,5–1 mg/kg dziennie ± bardzo silne miejscowe sterydy (siła zalecenia A) ▪ Antybiotyki przeciwzapalne (jak wyżej) z lub bez nikotynamid 500–2500 mg dziennie (moc zalecenia D) ▪ Azatiopryna 1–2,5 mg/kg dziennie (moc zalecenia D) ▪ Metotreksat 5–15 mg tygodniowo (moc zalecenia D) ▪ Dapsone 50–200 mg dziennie (moc zalecenia D) ▪ Chlorambucyl 0,05–0,1 mg/kg 1 dziennie (moc zalecenia D) - W przypadku opornych na powyższe schematy leczenia, należy rozważyć <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mykofenolan mofetylu 0–5–1 g dwa razy dziennie ▪ Dożylna immunoglobulina IVIg ▪ Cyklofosfamid ▪ Plazmafereza <p><i>Poziom jakości dowodów: poziom 1++ metaanalizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego; poziom 1+ metaanalizy, systematyczne przeglądy RCT lub badania RCT o niskim ryzyku błędu systematycznego; poziom zaleceń: poziom zaleceń A - Co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny lub badanie RCT ocenione jako 1++ lub systematyczny przegląd RCT lub zbiór dowodów składający się głównie z badań sklasyfikowanych jako 1+, dowody zaczerpnięte z oceny technologii NICE; poziom zaleceń D - dobra praktyka GPP (ang. good practice point) to zalecenie dotyczące najlepszych praktyk w oparciu o doświadczenie grupy opracowującej wytyczne.</i></p>
Toczeń układowy	
<p>EULAR 2019 (europejskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia toczenia układowego Rekomendacje potwierdzają, że nie ma dostępnych w literaturze danych, które porównywałyby różne preparaty glikokortykosteroidów (w tym deflazakort) w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego. <u>Najczęściej stosowanym kokortykosteroidem w leczeniu toczenia układowego jest prednizon.</u> Podstawową rekomendacją jest dążenie do ograniczenia stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu toczenia układowego, ze względu na działania niepożądane. Należy stosować jak najniższe dawki glikokortykosteroidów - ekwiwalent dawki <7,5 mg prednizonu na dobę (1b/B). Droga podania glikokortykosteroidów i stosowana dawka są bezpośrednio zależne od nasilenia objawów choroby i stopnia zajęcia organów wewnętrznych (2b/C). <i>Poziom jakości dowodów: brak</i></p>
<p>BSR 2017 (brytyjskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia toczenia układowego u dorosłych Zalecenia Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologii wskazują, iż nie ma badań porównujących różne glikokortykosteroidy (w tym deflazakort) w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego. Większość dostępnych danych dotyczy prednizonu: w łagodnych postaciach toczenia należy stosować niskie dawki prednizonu (<7,5 mg/dobę) przez jak najkrótszy okres czasu, wyższe dawki wiążą się z istotnymi działaniami niepożądanymi (2+/C). Prednizon stosuje się w dawkach 20 mg/dobę przez 14 dni, jako krótkotrwałą terapię inicjującą remisję (2+/C). Stosowanie wyższych dawek prednizonu doustnie są rekomendowane w cięższych postaciach toczenia (2+/C), najczęściej jako kontynuacja zastosowanej terapii dożylną (wlewy metylprednizonu w różnych dawkach). W opinii ekspertów stosowanie sterydów u chorych, u których narasta stężenie przeciwciał związanych z progresją toczenia podawanie sterydów może zapobiec nasileniu objawów choroby (4D). Triamcynolon zaleca się stosować domięśniowo w łagodnych postaciach toczenia (2+/C) <i>Poziom jakości dowodów: brak</i></p>
Trądzik odwrócony	
<p>AAD 2019 (amerykańskie)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia trądzika odwróconego (ang. hidradenitis suppurativa) Podejścia terapeutyczne dotyczące leczenia trądzika odwróconego zmieniło się gwałtownie w ostatniej dekadzie. W leczeniu trądzika odwróconego stosuje się terapie miejscowe, antybiotyki ogólnoustrojowe, terapie hormonalne i leki immunomodulujące. W wytycznych przedstawiono algorytm terapeutyczny oparty na dostępnych dowodach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku leczenia miejscowego <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klindamycyna (moc zalecenia C; poziom II, III) ▪ Pirytion cynku (moc zalecenia C; poziom III) ▪ Chlorheksydyna (moc zalecenia C; poziom opinia eksperta) ▪ Rezorcyna (moc zalecenia C; poziom III) ▪ Triamcynolon (doogniskowo ang. intralesional) (moc zalecenia C; poziom III)

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nadtlenek benzoilu (moc zalecenia C; poziom III) ▪ Dapsone (moc zalecenia C; poziom opinia eksperta) - antybiotyki ogólnoustrojowe <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tetracykliny (moc zalecenia C; poziom II, poziom III) ▪ Ryfampina + klindamycyna (moc zalecenia B; poziom II) ▪ Ryfampina + moksyflokscyna + metronidazol (moc zalecenia C; poziom II) ▪ Dapsone (moc zalecenia C; poziom III) ▪ Ertapenem (moc zalecenia C; poziom III) - terapie hormonalne <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antyandrogenowe środki antykoncepcyjne (moc zalecenia C; poziom II) ▪ Spironolakton (moc zalecenia C; poziom III) ▪ Metformina (moc zalecenia C; poziom III) ▪ Finasteryd (moc zalecenia C; poziom III) - retinoidy <ul style="list-style-type: none"> ▪ Izotretynoina (moc zalecenia B; poziom II) ▪ Acytretyna (moc zalecenia B; poziom II) ▪ Alitretynoina (moc zalecenia B; poziom II) - immunomodulatory <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metotreksat (moc zalecenia nie zalecane; poziom III) ▪ Azatiopryna (moc zalecenia niezalecane; poziom III) ▪ Kolchicyna (moc zalecenia C (tylko w połączeniu z minocykliną); poziom III) ▪ Cyklosporyna (moc zalecenia C; poziom III) ▪ Sterydy systemowe (moc zalecenia C; poziom III) -leki biologiczne <ul style="list-style-type: none"> ▪ Adalimumab (moc zalecenia A; poziom I) ▪ Infi ksymbab (moc zalecenia B; poziom II) ▪ Anakinra (moc zalecenia B; poziom II) ▪ Ustekinumab (moc zalecenia B; poziom II) ▪ Etanercept (moc zalecenia C; poziom II) ▪ Golimumab (moc zalecenia C; poziom III) <p><i>Poziom zalecenia: poziom I - dobrej jakości dowody; poziom II – ograniczona jakość dowodów; poziom III - inne dowody, w tym konsensusy, opinie, opisy przypadków i danych na temat choroby. Poziom dowodów: poziom A - zalecenie oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach; poziom B - zalecenie oparte na niespójnych lub ograniczonej jakości dowodach; poziom C - zalecenie oparte na konsensusie, opinii, opisach przypadków lub danych na temat choroby.</i></p>
<p>EDF 2015 (europejskie)</p>	<p>Terapia medyczna może obejmować antybiotyki (klindamycyna plus ryfampicyna, tetracykliny), acytretyna i leki biologiczne (adalimumab, infl ksymbab). Zalecane jest leczeniem trądzika odwróconego zgodnie z algorytmem leczenia uwzględniającym stopień nasilenia choroby (ang. severity grade-relevant treatment Hurley).</p> <p>Wytyczne zalecają stosowanie triamcynolonu acetonidu 5–10 mg / ml w celu szybkiego zmniejszenia stanu zapalnego. Jest stosowany zarówno w monoterapii, jak i uzupełnienie terapii ogólnoustrojowych. Terapia jest skuteczna w przypadku gdy, odpowiedź kliniczna (spłaszczenie, ustąpienie lub spontaniczne wydzielenie guzków) jest widoczne w ciągu 48–72 godzin. Leczenie jest przeciwwskazane, jeśli istnieje podejrzenie infekcji bakteryjnej.</p> <p>Dostęp do danych na temat stosowania kortykosteroidów w trądziku odwróconym jest ograniczony. Krótkoterminowa terapia może zapewnić korzyści w zmniejszeniu stanu zapalnego. W przypadku nawrotu klinicznego zalecane jest zmniejszenie dawki, wprowadzenie drugiej linii leczenia lekami przeciwzapalnymi lub immunosupresyjnymi. Rutynowe, długotrwałe stosowanie nie jest obecnie zalecane.</p> <p><i>Poziom jakości dowodów: brak</i></p>
Twardzina ograniczona	
<p>PDS 2019 (polskie)</p>	<p>Decyzje terapeutyczne u chorych na twardzinę ograniczoną powinny uwzględniać postać kliniczną choroby, jej aktywność lub nasilenie, głębokość i rozległość zmian, a także cechy uszkodzenia tkanek. Pojedyncze, aktywne, ograniczone do skóry właściwej blaszki twardziny ograniczonej mogą być wskazaniem do wdrożenia terapii miejscowej glikokortykosteroidami (GKS) lub inhibitorami kalcyneuryny. Rekomenduje się aplikację GKS o dużej (1 raz dziennie przez 1 miesiąc) lub umiarkowanej (1 raz dziennie przez 3 miesiące) sile działania, z okluzją lub bez okluzji. Dobre efekty terapeutyczne może przynieść połączenie fototerapii z leczeniem miejscowym, np. GKS lub pochodnymi witaminy D3.</p> <p>W przypadku postępującej twardziny plackowatej należy rozważyć włączenie terapii ogólnej. Warto podkreślić, że odpowiednio wczesne jej wdrożenie jest istotne u chorych z aktywną lub nasiloną twardziną ograniczoną uogólnioną, twardziną uogólnioną zniekształcającą, wszystkimi odmianami twardziny liniowej, postaci głębokiej i mieszanej choroby. Zaleca się stosowanie metotreksatu w dawkach 15–25 mg tygodniowo doustnie lub podskórną. Metotreksat można stosować w połączeniu z GKS (np. prednizon w dawce 0,5–1 mg/kg m.c./dobę doustnie przez 3–4 miesiące lub z metyloprednizolonem w dawce 30 mg/kg m.c./dobę – maks. 1000 g/dobę – doustnie przez 3 kolejne dni w miesiącu w czasie kolejnych 3–6 miesięcy).</p> <p>W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji metotreksatu należy rozważyć włączenie mykofenolanu mofetylu (MMF) w dawce 1–2 g/dobę.</p> <p>U pacjentów z twardziną ograniczoną opisano pojedyncze przypadki skutecznego zastosowania innych leków rozszerzających naczynia (np. prostanoidów), klasycznych leków immunosupresyjnych (np. azatiopryny), leków biologicznych (np. rytuksymabu, tocilizumabu) oraz inhibitorów kinaz janusowych (np. tofacytynybu), a także doustnych immunoglobulin. Nie ma jednak obecnie badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tych metod terapeutycznych w większej grupie pacjentów.</p> <p><i>Poziom jakości dowodów: brak</i></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>EDF 2017 (europejskie)</p>	<p>Ogólnie opcje leczenia twardziny ograniczonej można podzielić na terapię miejscową i ogólnoustrojową, a także fototerapię w ultrafiolecie (UV). Podstawą terapii miejscowej jest leczenie kortykosteroidami. Miejscowe stosowanie kalcyotropriolu 0,005% należy rozważyć w przypadku aktywnych zapalnych powierzchniowych rodzajów twardziny ograniczonej o niskim stopniu stwardnienia. Skutecznym leczeniem może być takrolimus 0,1% dla aktywnych zmian. Kortykosteroidy ogólnoustrojowe są szeroko stosowane w leczeniu twardziny ograniczonej. W leczeniu twardziny ograniczonej zaleca się stosowanie metotreksatu w 3 różnych schematach: metotreksat w monoterapii, metotreksat i metyloprednizolon podawany dożylnie oraz metotreksat i prednizon podawane doustnie. Mykofenolan mofetylu może stanowić leczenie drugiego rzutu po niepowodzeniu leczenia metotreksatem.</p> <p><i>Poziom jakości dowodów: brak</i></p>

AAN - American Academy of Neurology; **AAFP** - American Academy of Family Physicians; **EDF** - European Dermatology Forum; **EADV** - The European Academy of Dermatology and Venereology; **PDSC** - Polish Dermatological Society Consensus (Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego); **AWMF** - The Association of the Scientific Medical Societies of Germany; **WASOG** - World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders,

6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia nie odnaleziono informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Triamhexal.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- NCPE - National Centre for Pharmacoeconomics;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence;
- IQWiG - Independent Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen);

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: triamcinolone, triamhexal.

Data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2020 r.

Odnaleziono jedynie informację na stronie Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) o refundacji w Australii produktu leczniczego Kenacort-A10 (triamcinolone acetonide 10 mg/mL) w następujących wskazaniach: łysienie plackowate, miejscowy naciek śródstawowy lub okołostawowy, ziarniniak (postać skórna) Bliznowiec, przerostowy liszaj płaski, liszaj zwykły przewlekły, toczeń rumieniowaty krążkowy, martwica lipidyczna i łuszczyca.

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 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

w dniu 20 października 2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline, Embase i Cochrane Library.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategie opisane w załączniku 11.1. Kryteria włączenia i wyłączenia stosowano oddzielnie dla każdego wskazania.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej

Parametr	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	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;	Populacja inna niż w kryteriach włączenia badań do analizy klinicznej.
Interwencja	triamcinolone acetonide w iniekcji	Inna postać podania substancji czynnej triamcinolone acetonide np: maść, tabletki, płyn do płukania
Komparator	Dowolny W przypadku braku dowodów porównujących interwencję z aktywnym komparatorem lub z placebo/ BSC włączano badania bez grupy kontrolnej	Nie zdefiniowano
Punkty końcowe	Nie ograniczono	Nie zdefiniowano
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez, W przypadku braku przeglądów systematycznych z metaanalizą lub bez kwalifikowano badania z niższego poziomu wiarygodności (badania randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, nierandomizowane badania obserwacyjne prospektywne, retrospektywne i serie przypadków/ opisy przypadków). W przypadku odnalezienia przeglądów systematycznych do analizy nie włączano badań, które zostały opublikowane w okresie objętym przeglądem systematycznym.	Publikacje opublikowane w formie abstraktów konferencyjnych
Inne	Publikacje w języku polskim lub angielskim	Nie zdefiniowano

7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania odnaleziono następujące dowody naukowe spełniające kryteria kwalifikacji do przeglądu:

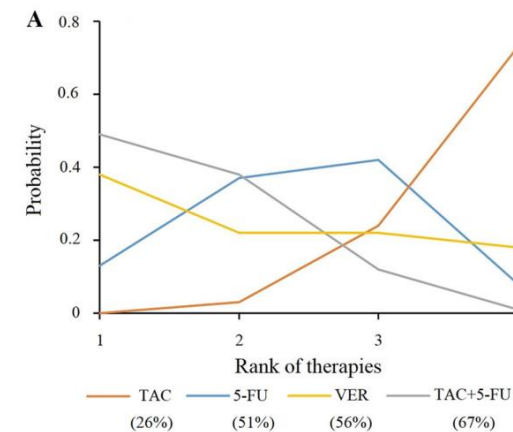
Tabela 7. Charakterystyka i wyniki badań włączonych do przeglądu

Wskazanie	Badanie	Populacja	Interwencja	Wyniki
świerzbieżka guzkowata	<u>Stoll 1983</u> Opis dwóch przypadków	1 pacjent – 55 letni mężczyzna ze swędzącymi guzkami na ramionach i nogach. Wcześniejsze leczenie obejmowało miejscowe fluorowane steroidy i doustne leki przeciwhistaminowe bez znaczącej poprawy. 2 pacjent – 62 letni mężczyzna ze świądowymi guzkami na ramionach i nogach, utrzymujące się kilka miesięcy. Wcześniejsze leczenie obejmowało preparaty antyświądowe.	Pojedyncze zmiany były najpierw zamrażane przez 10 s, a następnie ostrzykiwane mieszanką triamcynolonu acetonidu (Kenalog) 40 mg/ml rozcieńczony 1:3 chlorowodorkiem lidokainy 1% w wyn ku czego powstaje końcowa zawiesina acetonidu triamcynolonu 10 mg / ml i chlorowodorku lidokainy 0,75%.	Pacjent 1 - po 8 zabiegach u pacjenta zaobserwowano wyraźne zmniejszenie świądu i całkowite spłaszczenie zmian z przebarwieniem blizny. Pacjent 2 - leczony w 4 miesięcznych odstępach, z całkowitym ustąpieniem wszystkich zmian. <u>Wnioski:</u> Zdaniem autorów publikacji, zastosowany schemat leczenia w postaci kriochirurgii oraz ostrzykiwania mieszanką triamcynolonu acetonidu i chlorowodorku lidokainy jest metodą skuteczną w leczeniu świerzbiączki guzkowatej.
świerzbieżka guzkowata	<u>Waldinger 1984</u> Opis przypadku	55 letnia pacjentka	U pacjentki zastosowano wiele sposobów leczenia, m.in. flucynolon w formie maści, chlorowodorek hydroksyzyny, dezoksymetazon w postaci kremu oraz promieniowanie UVB. Pacjentce podano także doogniskowe iniekcje triamcynolonu acetonidu 2,5 mg/ml do kilku guzków cotygodniowo.	Po 4 tygodniach 10% guzków zmniejszyło się, ale świąd nadal się utrzymywał. Następnie u chorej 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	<u>Bunagan 2015</u> Badanie retrospektywne	Analizowano dokumentację medyczne 23 pacjentów w wieku od 12 do 74 lat; Najczęstszym objawem zmian chorobowych było bliznowaciejące łysienie z krostami i / lub grudkami z rumieniem nad zmienionym miejscem.	Tetracyklina + triamcinolon doogniskowo + klobetazol lotion (a bo doksocyklina 100 mg b.i.d., minocyklina 100 mg b.i.d. albo tetracyklina 500 mg b.id. i triamcinolon 10 mg/cc) n=10; Cefaleksyna + triamcinolon doogniskowo + klobetazol lotion n=6; Ryfampicyna + klindamycyna n=1; Triamcinolon doogniskowo + klobetazol lotion n=1; Wiele kombinacji leków (np. cefaleksyna, minocyklina, tetracyklina, ryfampicyna, klindamycyna, cyprofloksacyna i izotertynoina, dapson,) n=5	Początkowe leczenie składało się głównie z acetonidu triamcynolonu doogniskowo, balsamu klobetazolu oraz cefaleksyny, minocykliny, doksocykliny lub tetracykliny. Alternatywne leczenie obejmowało ryfampicynę, klindamycynę, cyprofloksacynę i izotretynoinę. Remisję uzyskano u ponad połowy pacjentów. Nawroty choroby występowały w niewielkim stopniu. Pacjenci słabo reagujący na leczenie mieli przejściowe okresy poprawy i wielokrotne nawroty. <u>Wniosek:</u> 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	<u>Bao 2019</u> Przegląd systematyczny z metaanalizą	Pacjenci z bliznami przerostowymi i bliznowcami.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii. 22 badania → 22 porównania;	Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności acetonidu triamcynolonu (TAC) w porównaniu z innymi monoterapiami. Terapie skojarzone były skuteczniejsze od TAC, a wyn ki uzyskane w analizie

zbiorczej (ang. pooled analysis) były spójne (RR = 0,522, 95% CI 0,322–0,823).

Wykres SUCRA (ang. surface under cumulative ranking) dla terapii: acetonid triamcinolonu (TAC), werapamil (VER), 5-fluorouracyl (5-FU) przedstawiono poniżej.

Wyższe wartości SUCRA wskazują, że leczenie jest bardziej skuteczne. Terapia TAC+5-FU została uznana za najskuteczniejszą terapię.



Na podstawie oceny blizn w skali Vancouver VSS (ang. Vancouver Scar Scale) wynik był wyższy w grupie TAC niż w grupie 5-fluorouracylu (5-FU) i grupie TAC+ 5-FU. Poziom skali VSS w grupie TAC był niższy niż w grupie stosującej werapamil. Leczenie za pomocą TAC było mniej bezpieczne niż leczenie werapamilem (p = 0,013). Wyniki zamieszczono na wykresie poniżej.

				<p>B</p> <p>Wnioski: Zdaniem autorów publikacji metaanaliza wykazała, że TAC+5-FU może być najskuteczniejszą terapią, podczas gdy werapamil może być dobrą metodą leczenia ze względu na bezpieczeństwo stosowania.</p>
<p>liszaj płaski</p>	<p>Young Chan Lee 2013 Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną</p>	<p>Do badania zakwalifikowano 40 pacjentów powyżej 18 roku życia z liszajem płaskim jamy ustnej (OLP - oral lichen planus), nie leczonych miejscowo w ciągu ostatnich 2 tygodni oraz nie poddanych leczeniu ogólnoustrojowemu w ciągu ostatnich 4 tygodni z powodu OLP;</p>	<p>40 pacjentów przydzielono losowo do 2 grup: Grupa 1: stosująca płukania jamy ustnej TA (acetonidu triamcynolonu) 3 razy dziennie po 6 tygodnie (grupa 1, n=20); Grupa 2: stosująca iniekcje doogniskowe 0,5 ml TA (40 mg/ml), wstrzyknięcie przeprowadzono raz w tygodniu dla pierwsze 4 tygodnie, a po 2 tygodniach podano jeszcze 1 zastrzyk (grupa 2, n=20);</p>	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wartości wizualnej skali analogowej VAS (ang. visual analog scale) VAS, kwestionariusza oceny jakości życia OHIP-14 (ang. Oral Health Impact Profile-14) i wyników (ang. objective scores) po 1, 2, 3, 4 i 6 tygodniach (pod koniec cyklu leczenia od wartości początkowej). Drugorzędowymi punktami końcowymi były zdarzenia niepożądane i wskaźnik nawrotów (ang. relapse rate).</p> <p>Pacjenci ocenili nasilenie bólu i pieczenia na 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS). Ponadto jakość życia pacjentów mierzono za pomocą Profilu wpływu na zdrowie jamy ustnej (OHIP-14).</p> <p>W obu grupach zaobserwowano istotnie statystyczną poprawę wyników na wizualnej skali analogowej VAS (ang. visual analog scale) w zakresie oceny nasilenia bólu i pieczenia w jamie ustnej po 1, 2, 3, 4 i 6 tygodniach. Zmiany wyników skali VAS w zakresie pieczenia w jamie ustnej, jakości życia pacjentów mierzono za pomocą kwestionariusza OHIP-14 i obiektywnych wyników (ang. objective scoring) dla pacjentów z OLP były podobne w obu grupach. Zmiana wartości VAS w zakresie bólu (od wartości początkowej do 1. tygodnia) w grupie pacjentów stosujących dożylnie podanie była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie stosujących płukania jamy ustnej. Zmiany wartości VAS dla bólu od wartości początkowej do</p>

				<p>tygodni 2, 3, 4 i 6 nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy obiema grupami.</p> <p>Nawroty wystąpiły u pięciu 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 ($p = 0,428$)</p> <p>W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji niepożądanych, leczenie przerwano. Częstość działań niepożądanych była znacznie wyższa w grupie stosującej płukania jamy ustnej niż w grupie stosującej iniekcje do jamy ustnej (44,4% vs 5,0%, $P = 0,007$).</p> <p>Wniosek autorów: Skuteczność obu metod leczenia była podobna. Częstość działań niepożądanych była znacznie niższa w przypadku miejscowego wstrzyknięcia TA niż płukania jamy ustnej TA.</p>
liszaj płaski	<u>Chuanxia Liu 2013</u> Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną	Do badania zakwalifikowano 61 pacjentów z liszajem płaskim jamy ustnej (OLP - oral lichen planus), Kryteria włączenia: pacjenci w wieku od 18 do 60 lat; mający pojedyncze zmiany nadżerkowe; zmiany nadżerkowe o powierzchni mniejszej lub równej 100 mm ² ; czas trwania procesu chorobowego > 2 miesiące; wyniki badania fizykalnego przed leczeniem w normie	61 pacjentów przydzielono losowo do 2 grup: Grupa 1: stosująca iniekcje doogniskowe z 1.4 mg betametazonu (grupa 1, n=30) Grupa 2, kontrolna: stosująca iniekcje doogniskowe z 8 mg acetonidu triamcynolonu (grupa 2, n=31) Iniekcje stosowano raz w tygodniu przez dwa tygodnie.	<p>Odsetek pacjentów wyleczonych (ang. healing percentage of erosion) był wyższy w przypadku stosowania betametazonu (27/29; 93,1%) niż w przypadku triamcynolonu (20/30; 66,7%; $p=0,021$), po 14 ± 2 dniach leczenia.</p> <p>Końcowe zmniejszenie obszaru zmian nadżerkowych (ang. erosion area) było większe w grupie 1 (eksperymentalnej) (21,276 ± 21,064 mm²) niż w grupie 2 (kontrolnej) (11,5 ± 12,95 mm²; $p=0,02$) po 14 ± 2 dniach leczenia.</p> <p>Zmniejszenie bólu nie różniło się istotnie statystycznie między grupami - w grupie 1 (eksperymentalnej) (3.414 ± 2.027), a w grupie 2 (kontrolnej) (3.0 ± 2.133; $p=0,61$) po 14 ± 2 dniach leczenia.</p> <p>Odsetek uczestników z nawracającymi zmianami nadżerkowymi był istotnie statystycznie niższy w grupie 1 (eksperymentalnej) (4/27; 14,8%) niż w grupie 2 kontrolnej (9/20; 45%; $p=0,04$).</p> <p>Nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych. W grupie eksperymentalnej u 1 pacjenta wystąpiło uczucie lekkiego pieczenia w gardle, które wystąpiło 6 godzin po wstrzyknięciu, ale nie wystąpiło żadne zdarzenie niepożądane w miejscu wstrzyknięcia.</p>
łysienie czołowe bliznowaciejące	<u>Gkini 2018</u> retrospektywne	Pacjenci z FFA zdiagnozowani między lipcem 2012 a październikiem 2016 r.	Doogniskowe iniekcje triamcynolonu acetonide 10mg/ml w monoterapii lub w skojarzeniu. Monoterapię otrzymywał tylko 1 pacjent, reszta TA	Łącznie 39 pacjentów było leczonych terapiami w skojarzeniu (w tym iniekcje triamcynolonu acetonide). U jednego pacjent zastosowano iniekcje triamcynolonu

			<p>w skojarzeniu. Ostrzykiwano skórę głowy oraz brwi. Sesje odbywały się co 3 miesiące.</p> <p>Schematy stosowane dla skojarzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • doogniskowe iniekcje + steroid lotion ± inhibitory kalcyneuryny ± doksocyklina (22 pacjentów, 55%), • doogniskowe iniekcje + dutasteryd ± steroid lotion ± inh bitory kalcyneuryny ± doksocyklina (15 pacjentów, 37.5%), • doogniskowe iniekcje + hydroksychlorochina ± steroid lotion ± ± inhibitory kalcyneuryny ± doksocyklina (2 pacjentów, 5%) 	<p>acetonide w monoterapii. Zaobserwowano zatrzymanie postępu choroby i nie odnotowano istotnie statystycznie zdarzeń niepożądanych (oprócz łagodnego bólu).</p> <p><u>Wnioski:</u> Doogniskowe iniekcje triamcynolonu acetonide może być skuteczną i bezpieczną opcją leczenia FFA. Konieczne są dalsze randomizowane kontrolowane badania w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa jako jedynego leczenia w leczeniu FFA.</p>
	<p><u>Moreno-Ramirez 2005</u> Prospektywne obserwacyjne</p>	<p>Opis 16 pacjentów z łysieniem czołowym bliznowacującym FFA</p>	<p>Wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego, byli leczeni kortykosteroidami podawanymi doogniskowo (acetonid triamcynolonu 20 mg/ml) w obszarze przedniej linii włosów i brwi, jeśli była taka potrzeba. TA podawany był co 3 miesiące. Dodatkowo w przypadku łysienia androgenowego finasteryd 2,5 mg/dzień oraz minoksydyl 2 x dobę 5%.</p>	<p>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%).</p> <p>Progresja choroby została zatrzymana u większości pacjentów. Po przerwaniu leczenia łysienie przekształciło się w „łysienie klauna” (ang. clown alopecia).</p>
	<p><u>Starace 2019</u> Seria przypadków</p>	<p>65 pacjentów z FFA zdiagnozowanym między 2005 a 2017 r. U wszystkich pacjentów wystąpiła recesja przedniej linii włosów z utratą włosów pośrednich i mniej lub bardziej wyraźnym kontrastem między obszarem bliznowacenia łysienia a pigmentacją uszkodzonej skóry czoła.</p>	<p>Pacjenci z subiektywnymi objawami i / lub ewidentnymi objawami zapalnymi poddawani byli krótkotrwałemu leczeniu ogólnoustrojowymi lub doogniskowymi kortykosteroidami (acetonid triamcynolonu domięśniowo 0,5mg/kg/miesiąc lub acetonid triamcynolonu doogniskowo 2.5 mg/mL 9 0.5–3 ml co 6 tygodni), a następnie podawano hydroksychlorochinę. Doustny finasterud 2,5 mg lub dutasteryd 0,5 mg przepisano 49 pacjentom (69,3%), a hydroksychlorochinę 400 mg/dobę 10 osobom (15,4%). Terapia miejscowa zawsze wiązała się ze stosowaniem klobetazonu 0,05 w maści, takrolimusu 0,1% w maści lub pimkerolimusu w kremie.</p>	<p>Recesja przedniej linii włosów w okolicy ciemieniowej wystąpiła u 52/65 (80%) pacjentów, natomiast w okolicy potylicznej u 8/65 (12,3%). Łysienie brwi zidentyfikowano u 56/65 (86,1%) pacjentów (z częściowym 34/65 (52,3%) jak i całkowitym wypadaniem włosów 22/65 (33,8%)). Łysienie rzęs obserwowano u 17 pacjentów (26,1%).</p> <p>U sześciu osób utrata brwi poprzedzała wypadanie włosów. Niezapalne grudki na twarzy (ang. non-inflammatory facial papules) zidentyfikowano u 1/3 pacjentów. Swędzenie zgłosiło 2/3 pacjentów, co wskazywało na progresję choroby.</p> <p>Terapia obejmowała krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami (u 15 pacjentów (23,1%) domięśniowo acetonid triamcynolonu 0,5 mg/kg/miesiąc, u 3 pacjentów (4,5%) doogniskowo acetamid triamcynolonu 2,5 mg/ml x 0,5–3 ml co 6 tygodni), poprzedzone leczeniem inhibitorami 5a-reduktazy dokrochlorochiny i miejscowymi lekami.</p> <p>Uzyskano dobrą odpowiedź na leczenie w odniesieniu do objawów subiektywnych, które zanęły u prawie wszystkich pacjentów (50/55, 91%). W odniesieniu do zatrzymania</p>

				<p>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).</p> <p>Wnioski: U 25% pacjentów następuje postęp recesji linii włosów pomimo leczenia.</p>
	<p><u>Tan 2008</u> Seria przypadków</p>	<p>18 pacjentek z FFA</p>	<p>Większość kobiet była leczona doogniskowo triamcynolonem acetonidu 10 mg/ml wzdłuż przednio-skroniowego obszaru głowy. Pięciu przepisano maści z takrolimusem 0-1%, a trzy rozpoczęły od hydroksychlorochiny. Trudno było ustalić, czy którykolwiek z zalecanych zabiegów znacząco zmienił przebieg choroby.</p>	<p>U 15 pacjentów (83,3%) zaobserwowano całkowitą lub częściową utratę brwi. Utratę brwi zgłaszano przed lub po wystąpieniu recesji czołowo-skroniowej. U 4 pacjentów (22,2%) utrata włosów również wystąpiła w innych miejscach niż skóra głowy i brwi.</p> <p>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.</p>
<p>łysienie plackowate</p>	<p><u>CM Kuldeep 2011</u> Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną</p>	<p>Do badania zakwalifikowano 105 pacjentów z łysieniem plackowatym (AA - alopecia areata), 78 pacjentów ukończyło badanie i tylko ich włączono do analizy skuteczności. Kryteria włączenia: pozbawione blizn, niejednolite wypadanie włosów na skórze głowy i gdzie indziej; pacjenci w wieku od 11 do 50 lat u obu płci, którzy nigdy nie byli leczeni z powodu wypadania włosów.</p>	<p>78 pacjentów przydzielono losowo do 3 grup: grupa A (n=28) pianka zawierająca walerianian betametazonu (0,1%) dwa razy dziennie przez 12 tygodni grupa B (n=25) iniekcje doogniskowe triamcynolonu (10 mg / ml) co 3 tygodnie przez 12 tygodni grupa C (n=25) maść z takrolimusem (0,1 %) dwa razy dziennie przez 12 tygodni;</p>	<p>W grupie B rozpoczęcie odrastania włosów zaobserwowano w 3 tygodniu leczenia (skala I: p <0,03). W grupie A i B uzyskano istotne statystycznie wyniki w 6 tygodniu leczenia (skala I: 1-25%, p <0,005, skala IV:> 75%, p <0,001), dobre wyniki uzyskano w 9 tygodniu (skala I: p <0,0005, skala IV:> 75%, p <0,00015), lepsze w 12 tygodniu leczenia (skala I: 1-25%, p <0,000021, skala IV:> 75%, p <0,000009). Pod koniec 12 tygodnia leczenia ponowny wzrost włosów (> 75%, HRG IV) (ang. hair regrowth grade) odnotowano w grupie B u 15 z 25 (60%) pacjentów, w grupie A u 15 z 28 (53,6%) pacjentów, w grupie C u żadnego z 25 (0%) pacjentów.</p> <p>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. erious systemic side effects).</p> <p><u>Wnioski:</u> W leczeniu pacjentów z łysieniem plackowatym najlepiej stosować doogniskowo acetonid triamcynolonu.</p>
<p>łysienie plackowate</p>	<p><u>Devi 2015</u> Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną</p>	<p>Do badania zakwalifikowano 226 pacjentów z łysieniem plackowatym (AA - alopecia areata),</p>	<p>226 pacjentów przydzielono losowo do 2 grup: Grupa A (n=113) iniekcje doogniskowe triamcynolonu (10 mg / ml);</p>	<p>Odrastanie włosów obserwowano u 84/113 (74,3%) pacjentów stosujących iniekcje triamcynolonu oraz u 53/113 (46,9%) pacjentów stosujących miejscowo</p>

	(z zaślepieniem badacza)	Do badania włączono pacjentów w wieku 18–50 lat obojga płci, którzy nigdy nie byli leczeni z powodu wypadania włosów i mieli pozbawione blizn fragmentaryczne łysienie	Grupa B (n=113) miejscowy krem zawierający walerianian betametazonu 0,1% dwa razy dziennie;	betametazon, a różnica między grupami była istotna statystycznie (p<0,001). Analiza skuteczności została przeprowadzona według wieku oraz czasu trwania choroby (tabele poniżej). Analiza skuteczności triamcynolonu w porównaniu z betametazonem według wieku <table border="1"> <thead> <tr> <th>Leczenie</th> <th>wiek 35 lat (n=73)</th> <th>wiek > 35 lat (n=64)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>triamcynolon</td> <td>47 (64,38%)</td> <td>37 (57,81%)</td> <td rowspan="2">0,430</td> </tr> <tr> <td>betametazon</td> <td>26 (35,61%)</td> <td>27 (42,18%)</td> </tr> </tbody> </table> Analiza skuteczności triamcynolonu w porównaniu z betametazonem według czasu trwania choroby <table border="1"> <thead> <tr> <th>Leczenie</th> <th><6 mies. (n=122)</th> <th>≥6 mies. (n=15)</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>triamcynolon</td> <td>72 (54,54%)</td> <td>12 (80%)</td> <td rowspan="2">0,161</td> </tr> <tr> <td>betametazon</td> <td>50 (37,87%)</td> <td>3 (20%)</td> </tr> </tbody> </table> Nie zaobserwowano istotnie statystycznej różnicy w odpowiedziach w grupie <35 lat i > 35 lat oraz w czasie trwania choroby <6 miesięcy oraz > 6 miesięcy. Wniosek: W leczeniu łysienia plackowatego lepszą skuteczność miał doogniskowy acetonid triamcynolonu niż walerian betametazonu.	Leczenie	wiek 35 lat (n=73)	wiek > 35 lat (n=64)	Wartość p	triamcynolon	47 (64,38%)	37 (57,81%)	0,430	betametazon	26 (35,61%)	27 (42,18%)	Leczenie	<6 mies. (n=122)	≥6 mies. (n=15)	Wartość p	triamcynolon	72 (54,54%)	12 (80%)	0,161	betametazon	50 (37,87%)	3 (20%)
Leczenie	wiek 35 lat (n=73)	wiek > 35 lat (n=64)	Wartość p																							
triamcynolon	47 (64,38%)	37 (57,81%)	0,430																							
betametazon	26 (35,61%)	27 (42,18%)																								
Leczenie	<6 mies. (n=122)	≥6 mies. (n=15)	Wartość p																							
triamcynolon	72 (54,54%)	12 (80%)	0,161																							
betametazon	50 (37,87%)	3 (20%)																								
łysienie plackowate/ łysienie całkowite/ uogólnione	Masahiro Kurosawa 2006 Kliniczne badanie z grupą kontrolną, otwarte	Do badania zakwalifikowano 51 pacjentów z łysieniem plackowatym (AA) oraz 38 pacjentów z łysieniem plackowatym całkowitym lub łysieniem plackowatym uogólnionym (AA totalis / universalis); Do badania włączono pacjentów w wieku 16–63 lat z łysieniem plackowatym, łysieniem plackowatym całkowitym i łysieniem plackowatym uogólnionym;	89 pacjentów losowo przydzielono do 3 grup: grupa otrzymująca doustny deksametazon (Dex) 0,5 mg / dzień przez 6 miesięcy (grupa Dex, n=19); grupa otrzymująca iniekcje domięśniowe acetonidu triamcynolonu (imTA) 40 mg raz na miesiąc przez 6 miesięcy, a następnie 40 mg raz na 1,5 miesiąca przez 1 miesiąc rok (grupa imTA, n=43); grupa otrzymująca pulsacyjną terapię kortykosteroidami przy użyciu doustnego prednizolonu 80 mg przez 3 kolejne dni raz na 3 miesiące (grupa PT, n=29);	Wyniki: 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. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym było bolesne miesiączkowanie. Wnioski: 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.																						
łysienie plackowate	D. Porter 1971 kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji	Do badania zakwalifikowano 28 pacjentów z łysieniem plackowatym (AA - alopecia areata)	Grupa 1: Iniekcja śródskórna heksacetonidu triamcynolonu (1mg in 0,2 ml) w 34 zmiany u 11 pacjentów. Grupa 2: Iniekcja śródskórna acetonidu triamcynolonu (1mg in 0,1 ml) w 25 zmiany u 17 pacjentów. Każda ze zmian była nastrzykiwana ty ko raz.	Wyniki: Dziewięć zmian u 5 pacjentów, którym wstrzyknięto acetonid, nie wytworzyło kępki włosów w porównaniu z pojedynczym niepowodzeniem w grupie heksacetonidu. 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. Wnioski: 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).
łysienie plackowate	<u>Trink 2013</u> Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (aktywna, placebo) podwójnie zaślepione	Do badania zakwalifikowano 45 pacjentów z łysieniem plackowatym (AA - alopecia areata) Kryteria włączenia: pacjenci w wieku 18 - 50 z przewlekłym, nawracającym łysieniem plackowatym (składającym się z 4-6 symetrycznie rozmieszczonych płatów) i trwającym co najmniej 2 lata	Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech grup: Grupa 1: osocze bogatopłytkowe (Platelet-rich plasma (PRP)) Grupa 2: acetonid triamcynolonu (TrA, 2.5 mg/ml, obecna standardowa metoda leczenia) Grupa 3: placebo. Wszystkich pacjentów oceniano w 4 punktach czasowych: T0 = początek badania, T1 = 2-miesiącu, T2 = 6-miesiącu i T3 = 12-miesiącu. W celu przygotowania PRP 36 ml krwi obwodowej wirowano przez 8 minut przy 580 obrotach na minutę. Frakcję PRP oddzielono i zawieszono z glukonianem wapnia. Liczba płytek krwi była średnio około 3,5 razy większa niż pełnej krwi. Jedna zmiana u każdego pacjenta była leczona przez iniekcje doogniskowe PRP, TrA lub placebo.	Podanie zarówno TrA, jak i PRP doprowadziło do znacznego odrastania włosów w zmianach AA w porównaniu z placebo. Obie terapie doprowadziły również do zwiększenia odrastania włosów w porównaniu do nielezionej 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 T3, w porównaniu z 60% pacjentów leczonych PRP, odsetek ten jest znacznie wyższy niż w przypadku pacjentów otrzymujących TrA i placebo. W czasie T3 71% pacjentów w grupie TrA doświadczyło nawrotu choroby, podczas gdy tylko 31% pacjentów w grupie PRP miało nawrót. <u>Wnioski:</u> 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.
łysienie plackowate	<u>Ustuner 2017</u> Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (z zaślepieniem badacza)	Do badania zakwalifikowano 83 pacjentów z 231 płatami łysienia plackowatego (AA - alopecia areata) Kryteria włączenia: pacjenci w wieku 16-55 lat, 1-6 płatów AA, czas trwania obecnych płatów krótszy niż 3 lata, (obejmujące mniej niż 50% powierzchni skóry głowy lub brody) oraz płaty o średnicy mniejszej niż 3 cm.	Pacjenci otrzymywali iniekcje doogniskowe z dipropionianu betametazonu „BD” (ampułka 1 ml Diprospan 5 mg/dl) i z acetonidu triamcynolonu „TA” (ampułka 1 ml Kenacort-A 40 mg/dl). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do 7 grup: Grupy aktywne: TA1 (1/4), TA2 (1/8), TA3 (1/12), BD1 (1/4), BD2 (1/8), BD3 (1/12), grupa kontrolna: sól fizjologiczna. Wartości w nawiasach określają stopień rozcieńczenia wyżej wymienionych postaci leku TA i BD.	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. <u>Wyniki:</u> Odsetek pacjentów, którzy w 6 miesiącu uzyskali RGS-4 oraz ogólny sukces leczenia był podobny w badanych grupach: <ul style="list-style-type: none"> • RGS-4: 88,8% BD1 vs 85,7% TA1; • ogólny sukces: 97,1% BD1 vs 97,1% TA1. Różnice między grupami nie były IS. W przypadku grupy kontrolnej odsetek ten wyniósł 0% dla obu punktów końcowych. Średnia liczba wymaganych sesji leczenia w grupie BD1 i TA1 wyniosła odpowiednio 4,21 ±1,12 i 3,74 ±0,99. Badanie dermoskopowe wykazało podobny wskaźnik wzrostu włosów w 6 miesiącu w badanych grupach: 42,9% TA1, 44,4% BD1 oraz 30,3% w grupie kontrolnej (brak różnic IS). Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie TA (24,3%) niż w grupie BD (10,6%) w 6 miesiącu badania. <u>Wnioski:</u> Średnio 3-4 doogniskowe miesięczne iniekcje BD i TA w wysokim stężeniu (1/4) w dawce 10 mg/dl TA lub

				1,25 mg/dl BD wydają się być wysoce skuteczne w leczeniu łysienia plackowatego skóry głowy i brody. 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.
pemfigoid bliznowaciejący	<u>Elif Peker 2016</u> Opis dwóch przypadków	1 pacjent – 64 letnia pacjentka, pieczenie i ból prawego górnego dziąsła i podniebienia przez okres 6 miesięcy. Biopsja błony śluzowej jamy ustnej potwierdziła pemfigoid błony śluzowej – MMP. 2 pacjent – 61 letnia pacjentka, dolegliwości związane z bólem i wrażliwością jamy ustnej przez okres 4 miesiące. Biopsja błony śluzowej jamy ustnej potwierdziła pemfigoid błony śluzowej – MMP. Pacjentki były początkowo leczone miejscowo 0,1% acetonidem triamcynolonu 3-4 razy dziennie przez okres 4 tygodni. Pierwszy pacjent nie wykazał odpowiedzi a drugi pacjent wykazał słabą odpowiedź na steryd stosowany miejscowo.	Interwencja - iniekcje doogniskowe z zastosowaniem acetonoidu triamcynolonu	<u>Wyniki:</u> W przypadku 1 pacjenta całkowite wyleczenie bez blizny uzyskano po 6 sesjach. Natomiast u 2 pacjentów całkowite ustąpienie choroby bez tworzenia blizn zaobserwowano po 3 sesjach. Pod koniec 2-letniego okresu obserwacji obaj pacjenci pozostawali wolni od choroby. <u>Wnioski:</u> W tym raporcie przedstawiono dwa przypadki MMP z powodzeniem lezonego iniekcjami doogniskowymi z zastosowaniem acetonoidu triamcynolonu.
sarkoidoza skórna	<u>Thomas A. Bersani 1985</u> Opis przypadku	Opis przypadku dotyczy 32-letniej kobiety z potwierdzoną sarkoidozą. Nieestetyczne zmiany skórne wokół obu powiek.	Interwencja: śródskórne wstrzyknięcie kortykosteroidu (triamcynolon). Dawka testowa wynosiła 1 ml triamcynolonu (10 mg/ml), została podana w jedne niewielki obszar prawej górnej powieki. Dwie dodatkowe iniekcje (2-3 ml) podano w dwutygodniowych odstępach w celu zakończenia leczenia pozostałych zmian.	<u>Wyniki:</u> Zaobserwowano (po podaniu 1 ml triamcynolonu 10 mg / ml) radykalne i całkowite ustąpienie zmian w obszarze podania po tygodniu. Dwie dodatkowe 2–3 ml iniekcje podano w dwutygodniowych odstępach w celu zakończenia leczenia pozostałych zmian, z których wszystkie ustąpiły. Rok później nie zaobserwowano nawrotów i przebarwień. <u>Wnioski:</u> Śródskórna terapia kortykosteroidami może być przydatna w przypadku zmian skórnych u pacjentów z sarkoidozą, którzy nie wymagają leczenia ogólnoustrojowego.
	<u>Mohanty 2009</u> Opis przypadku	38-letnia kobieta z łagodnymi świądowymi zmianami polimorficznymi na różnych częściach ciała (na karku, twarzy, uszach, talii i nogach). Zmiany miały wygląd gładkich, falistych i okrągłych grudek w kolorze skóry bądź o zabarwieniu rumieniowym, fiołkowym. Wielkość zmian wynosiła od 2 mm do 5 mm. Badanie histopatologiczne wykazało klasyczne cechy sarkoidozy skórnej. Nie wykazano zajęcia układowego (systemowego).	Pacjentka była najpierw leczona miejscowo kremem Clobetasol dwa razy dziennie przez miesiąc i następnie acetonidem flucynolonu 0,15 przez kolejny miesiąc bez większej ulgi. Następnie podano acetonid triamcynolonu w postaci iniekcji doogniskowych w dawce 40 mg/ml. Po pierwszym wstrzyknięciu zaobserwowano widoczną poprawę wraz ze zmniejszeniem wielkości i koloru grudek. Terapię powtarzano trzy razy w odstępach dwutygodniowych, a większość zmian uległa znacznej poprawie. Zmiany na twarzy	<u>Wyniki:</u> Nieskutecznie leczona miejscowo kremem Clobetasol dwa razy dziennie przez jeden miesiąc i fluocinolone acetonidu 0,15 przez kolejny miesiąc. U pacjentki zastosowano iniekcje z acetonidu triamcynolonu w dawce 40 mg/ml. Po pierwszym wstrzyknięciu zaobserwowano widoczną poprawę wraz ze zmniejszeniem wielkości i koloru grudek. Terapię powtarzano trzy razy w odstępach dwutygodniowych, większość zmian uległa znacznej poprawie.

			i szyi zareagowały po jednym podaniu, podczas gdy zmiany w obszarze talii i nóg wymagały minimum dwóch do maksymalnie trzech zastrzyków.	<u>Wnioski:</u> Ogólnoustrojowe glukokortykoidy są korzystne dla wszystkich pacjentów z sarkoidą, chociaż nie zaleca się długotrwałego stosowania dużych dawek. Iniekcje doogniskowe acetonidu triamcynolonu są odpowiednio w przypadku ograniczonej choroby skóry.
toczeń układowy	<u>A. Danowski 2006</u> Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (prowadzone pomiędzy majem a lipcem 2013 na uniwersytecie Johns Hopkins w Baltimore, Maryland, USA.)	Do badania włączono 50 pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (SLE) z łagodnym lub umiarkowanym zaostrzeniem [zdefiniowanym za pomocą kwestionariusza Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus: National Assessment (SELENA) SLE Disease Activity Index (SLEDAI)]. Wszyscy pacjenci spełnili kryteria American College of Rheumatology (ACR) dla SLE.	100 mg triamcynolonu acetonide w iniekcji domięśniowej w porównaniu z doustnym metyloprednizolonem	<u>Wyniki:</u> Całkowita poprawa wystąpiła u: 0% w pierwszym dniu, 0% w 2 dniu, 8,3% w pierwszym tygodniu, 20,8% w 2 tygodniu, 20,8% w 3 tygodniu i 25% w 4 tygodniu w grupie metyloprednizolonu w porównaniu z 4,3% w pierwszym dniu, 4,5% w 2 dniu, 8,6% w pierwszym tygodniu, 12,5% w 2 tygodniu, 30,4% w 3 tygodniu i 34,7% w 4 tygodniu w grupie z triamcynolonem (w publikacji w tabeli 4 wartości dla grupy triamcynolonu wynosiły 4,3% w pierwszym dniu, 4,5% w 2 dniu, 8,6% w pierwszym tygodniu, 13,6% w 2 tygodniu, 31,8% w 3 tygodniu i 38% w 4 tygodniu). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w „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). <u>Wnioski:</u> Leczenie pacjentów triamcynolonem i doustnym metyloprednizolonem było porównywalne. Triamcynolon może prowadzić do szybszej odpowiedzi („jakiegokolwiek odpowiedzi”) niż doustny metyloprednizolon (69,5% vs 41,6% w 1 dniu).
trądzik odwrócony	<u>F.J. García-Martínez 2019</u> Retrospektywne, wielośrodkowe badanie (prowadzone pomiędzy styczniem a sierpniem 2015)	Do badania włączono 98 pacjentów z trądzikiem odwróconym (HS - hidradenitis suppurativa) z 135 zmianami skórnymi	Iniekcje doogniskowe kortykosteroidów (ICI) z zastosowaniem triamcynolonu (40mg/ml) w 109 zmianach oraz betametazon (3mg/ml) w 26 zmianach	<u>Wyniki:</u> Najczęściej stosowanym kortykosteroidem u badanych był triamcynolon (ok 81%), zwykle w dawce 0,5 ml i 1 ml. Całkowitą odpowiedź na leczenie triamcynolonem 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 triamcynolonem (4%). 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 triamcynolonem. <u>Wnioski:</u> Wyniki wykazały, że ICI jest użytecznym sposobem leczenia ostrych i opornych zmian trądziku odwróconego.
trądzik odwrócony	<u>Riis 2016</u> Prospektywny opis serii przypadków (wielośrodkowe)	Analizą objęto 36 dorosłych pacjentów z guzkami lub ropniami w przebiegu trądziku odwróconego (HS - hidradenitis suppurativa)	Triamcynolon acetonidu (10 mg/ml) wstrzykiwany do zmian. Ilość leku podana pacjentowi była ustalana przez lekarza na podstawie wiekości zmiany.	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

				<p>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).</p> <p>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.</p> <p><u>Wyniki:</u> Zaobserwowano istotną statystycznie poprawę pod względem parametrów ocenianych przez lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaczerwienienie – zmiana wyniku z 2 do 1 (mediana), $p<0,0001$, • obrzęk – zmiana wyniku z 2 do 1 (mediana), $p<0,0001$, • ropienie - zmiana wyniku z 2 do 1 (mediana), $p<0,0001$, • wielkość – zmiana wyniku z 3 do 1 (mediana), $p<0,0001$. <p>Istotną statystycznie różnicę odnotowano także w zakresie odczuwanego bólu po 1 dniu (zmiana z 5,5 do 2,3 [średnia], $p<0,005$), oraz między 1 a 2 dniem (zmiana z 2,3 do 1,4 [średnia], $p<0,002$).</p> <p><u>Wnioski:</u> 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.</p>
twardzina ograniczona	<u>Suzanne L. DeLea 2011</u> Prospektywne badanie bez grupy kontrolnej	Do badania włączono 26 pacjentów (12 z bolesną twardziną dłoni i 14 z reumatoidalnym zapaleniem stawów i zespołem cieśni nadgarstka (RA / CTS - rheumatoid Arthritis/ carpal tunnel syndrome) Twardzina klasyfikowana była na podstawie zaktualizowanych kryteriów American College of Rheumatology z 1980 r	Po całkowitym wstrzyknięciu lidokainy i całkowitej hydrodyssekcji struktur, w formie iniekcji podano acetonidum triamcynolonu	<p><u>Wyniki:</u> W grupie badanych z twardziną hydrodyssekcja i iniekcje z zastosowaniem kortykosteroidu zmniejszyły poziom bólu o 67% względem wartości wyjściowej ($p<0,001$). Odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie wśród chorych z twardziną wyniósł 83,3%. W grupie tej średni czas trwania efektów leczenia wyniósł 4 miesiące.</p> <p><u>Wnioski:</u> Hydrodyssekcja z lidokainą, a następnie wstrzyknięcie triamcynolonu zmniejsza ból i zmiany naczynioruchowe w dłońach (z twardziną ograniczoną).</p>
zespół Melkerssona-Rosenthala	<u>Michał Sobjanek 2008</u> Opis przypadku	Czterdziestoletni mężczyzna z zespołem Melkerssona-Rosenthala (ang. Melkersson-Rosenthal syndrome – MRS). Podczas przyjęcia u pacjenta widoczny był masywny, bezbolesny obrzęk wargi górnej, miernie wyrażone porażenie nerwu twarzewego prawego oraz pobrudzenie języka.	Interwencja - iniekcje doogniskowe z triamcynolonu (10 mg) co 14 dni.	<p>Wyniki: Do czasu zdiagnozowania zespołu Melkerssona-Rosenthala chory leczony był z zastosowaniem prednizonu, leków przeciwhistaminowych oraz antybiotyków bez większych korzyści. Po potwierdzeniu diagnozy wdrożono terapię prednizonem. Zastosowana terapia przyniosła jedynie krótkotrwałą poprawę stanu klinicznego. W styczniu 2006 r. pacjent zgłosił się na Oddział Dermatologii Klinicznej i Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku w celu leczenia operacyjnego. Podczas przyjęcia u chorego widoczny był masywny, bezbolesny obrzęk wargi</p>

				<p>górną, miernie wyrażone porażenie nerwu twarzowego prawego oraz pobrudzenie języka. Nie wykazano innych odchyłań w badaniu przedmiotowym i badaniach dodatkowych.</p> <p>Zastosowano iniekcje doogniskowe z triamcinolonu (10 mg) co 14 dni, włączono dapson w dawce 100 mg/dobę, którą ze względu na podwyższone wartości methemoglobiny we krwi obwodowej zredukowano do 50 mg, amoksycylinę z kwasem klawulonowym oraz leki przeciwhistaminowe.</p> <p>Po 3 tyg. od pierwszego podania triamcinolonu nastąpiła spektakularna poprawa stanu klinicznego. W wyniku przerwania terapii glikokortykosteroidem (w związku z charakterem pracy zawodowej pacjenta), wystąpiła znaczna progresja obrzęku. Powrót do leczenia triamcinolonem oraz jego kontynuowanie (w sumie 7 tur) pozwoliło na uzyskanie w ciągu kilku tygodni trwałej (ponad 20-miesięcznej) poprawy stanu miejscowego.</p>
zespół Melkerssona-Rosenthala	<p><u>Sandipan Dhar, Amrinder J. Kanwar 1995</u> Opis serii przypadków</p>	<p>6 pacjentów z zespołem Melkerssona-Rosenthala (przedział wieku od 20 do 60 lat).</p> <p>U wszystkich 6 pacjentów obrzęk zaczął się od dolnej wargi. Porażenie twarzy, obrzęk twarzy i język stwierdzono odpowiednio u trzech, czterech i jednego pacjenta.</p>	<p>Interwencja - iniekcje doogniskowe z zastosowaniem acetonoidu triamcinolonu (10 mg/ml) podawanym w odstępach 3 tygodniowych</p>	<p>Wnioski: Wszyscy pacjenci leczeni byli za pomocą doogniskowych iniekcji acetonoidu triamcinolonu (10 mg/ml) w 3 tygodniowych odstępach. Trzech chorych utracono z obserwacji po 3 podaniach; do tego czasu nie odnotowano 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 (100 mg/dobę). Leczenie klofazyminą zakończyło się sukcesem u tego pacjenta (zanik porażenia i obrzęku twarzy i warg).</p>

7.3. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziale dotyczącym skuteczności klinicznej.

W niniejszym rozdziale przedstawiono analizę bezpieczeństwa opartą na raporcie Nr.: Nr: AOTM-RK-431-9/2013 dotyczącym produktu Kenalog (triamcinolone acetonide) ampułki 0,01 g/ml oraz 0,04 g/ml, we wskazaniach: bliznowiec; świerzbiczka guzkowa; ciężka postać trądzika skupionego/bliznowaciejącego oraz w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego Kenalog 10/40 (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>).

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, toczek rumieniowaty-podobne zmiany chorobowe, plamica, wysypka, sterylne ropnie, rozstępki, 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 kręgow 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.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających triamcinolone acetonide, przeprowadzono przeszukanie kontrolne dnia 09.01.2020 r. na następujących stronach internetowych organizacji: EMA, URPL. Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa preparatów zawierających triamcinolone acetonide.

7.4. Ograniczenia analizy klinicznejOgraniczenia analizy klinicznej:

- W odnalezionych publikacjach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa acetonidu triamcynolonu zamieszczono opisy przypadków, które są dowodami o niskiej jakości.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W odpowiedzi na pismo Agencji z dnia 29.11.2019 znak OT.4311.16.2019.TI.6 w sprawie przekazania danych dotyczących wniosków złożonych w latach 2016 – 2019 dotyczących refundacji w ramach importu docelowego produktów leczniczych zawierających triamcinolone acetonide w analizowanych w wskazaniach. W załączeniu do pisma Ministra Zdrowia z dnia 16.12.2019 znak PLD.46434.4188.2019.4.AD otrzymano dane dotyczące importu docelowego oraz liczby rozpatrzonych wniosków o refundację produktu leczniczego Triamhexal we wskazaniach zgodnych ze zleceniem MZ w latach 2016-2019.

Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2016-2019 zrefundowano łącznie 380* ampułek leku Triamhexal 40 mg/ml oraz 10 mg/ml na łączną kwotę 5 843,7* PLN netto. Refundacja dotyczyła prawie wszystkich analizowanych wskazań, z wyjątkiem bliznowaciejącego zapalenia mieszków włosowych i sarkoidozy skórnej. Powyższa kwota dotyczy cen sprzedaży netto, z tego względu wydatki poniesione przez płatnika publicznego są wyższe niż przedstawione w otrzymanych danych (brak uwzględnienia marż detalicznych, ewentualnie marż hurtowych i podatku VAT). Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt 1 opakowania ampułka 40 mg/ml wynosi ok 14,56* PLN netto, a 1 opakowania ampułka 10 mg/ml ok 6,20 PLN netto.

Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Informacje przekazane od MZ dotyczące refundacji w imporcie docelowym produktów zawierających triamcinolone acetonide w latach 2016-2019 z wyszczególnieniem wskazań

Wskazanie	Liczba unikalnych nr PESEL we wnioskach	Liczba wniosków – refundacja [rozpatrzonych pozytywnie]	Liczba sprowadzonych opakowań jednostkowych	Łączna kwota zgód ba refundację [zł netto]
TRIAMHEXAL, triamcinolone acetonide, ampułka 40 mg/ml				
świerzbieżka guzkowata	2	2	20 ampułek	291
bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych	-	-	-	-
bliznowiec	7	9	130 ampułek	1894
łysienie czołowe bliznowaciejące	5	5	50 ampułek	728
liszaj płaski	4	5	50 ampułek	728
łysienie plackowate	2	2	20 ampułek	291
łysienie uogólnione	1	1	10 ampułek	1457*
pemfigoid bliznowaciejący	1	1	5 ampułek*	728
sarkoidoza skórna	-	-	-	-
toczeń układowy	1	1	20 ampułek	291
trądzik odwrócony	1	2	20 ampułek	291
twardzina ograniczona	-	-	-	-
zespół Melkerssona-Rosenthala	1	1	10 ampułek	146
TRIAMHEXAL, triamcinolone acetonide, ampułka 10 mg/ml				
świerzbieżka guzkowata	-	-	-	-

bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych	-	-	-	-
bliznowiec	1	1	10 ampulek	62
łysienie czołowe bliznowaciejące	3	3	30 ampulek	186
liszaj płaski	-	-	-	-
łysienie plackowate	-	-	-	-
łysienie uogólnione	-	-	-	-
pemfigoid bliznowaciejący	-	-	-	-
sarkoidoza skórna	-	-	-	-
toczeń układowy	-	-	-	-
trądzik odwrócony	-	-	-	-
twardzina ograniczona	1	1	10 ampulek	62
zespół Melkerssona-Rosenthala	-	-	-	-

* Analizując dane otrzymane od MZ wydaje się, że w przypadku dwóch pozycji mogło dojść do pomyłki: dla wskazania łysienie uogólnione łączna kwota zgód na refundację 10 ampulek wyniosła 1457 PLN (dla innych wskazań koszt 10 ampulek wyniósł 146 PLN), a dla wskazania pemfigoid bliznowaciejący łączny koszt 5 ampulek to 782 PLN (dla innych wskazań taki koszt wskazywano za 50 ampulek leku); w związku z tym dla tych dwóch wskazań koszt 1 ampulki 40 mg/ml wynosił ok 146 PLN netto, podczas gdy dla pozostałych wskazań koszt ampulki o tej samej mocy oszacowany został na ok 14,60 PLN netto. W związku z tym w niniejszym opracowaniu przyjęto spójnie, iż koszt 1 ampulki 40 mg/ml wynosi 14,60 PLN netto, zaś łączną liczbę zrefundowanych ampulek i ich sumaryczny koszt w latach 2016-2019 oszacowano z uwzględnieniem korekty analityków.

9. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 16.09.2019 r. znak PLD.46434.4188.2019.2.AD (data wpłynięcia do AOTMiT: 17.09.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 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.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Triamhexal, triamcinolone acetonide, roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 10 mg/1 ml
- Triamhexal, triamcinolone acetonide, roztwór do wstrzykiwań, ampułka, 40 mg/1 ml

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

Następnie pismem od Ministerstwa Zdrowia z dnia 18.09.2019 r. znak PLD.46434.4188.2019.3.AD (data wpłynięcia do AOTMiT: 19.09.2019 r.) poproszono o zmianę wskazania liszaj płaski przymieszkowy na liszaj płaski.

Produkt Triamhexal nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej. Wskazany produkt jest sprowadzany zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny, na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

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). 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. Nie jest znana częstość występowania bliznowca w populacji ogólnej.

❖ Świerzbiączka guzkowa

Świerzbiączka guzkowa, zwana też świerzbiączką 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 wżewne, 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 świerzbiączki guzkowej w populacji ogólnej. Może wystąpić u każdego pacjenta z przewlekłym świądem.

❖ Sarkoidoza skórna

Jest to wieloukładowa choroba o nieznannej przyczynie, charakteryzująca się nieserowaciejącymi nabłonkowatymi ziarniakami. Częstość występowania sarkoidozy jest najwyższa w krajach skandynawskich, Europie Północnej, części Stanów Zjednoczonych i Urugwaju. Jest niższa wśród białych i częstsza u kobiet. Częstość występowania w Niemczech wynosi około 50/100 000 mieszkańców. Przyczyna sarkoidozy nie jest znana.

❖ 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.

❖ 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.

❖ 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. 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.

❖ Łysienie plackowate

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 czołowe bliznowaciejące

Łysienie czołowe bliznowaciejące (*frontal fibrosing alopecia, FFA*) jest rzadką odmianą liszaja płaskiego mieszkowego (*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. Częstym objawem podmiotowym jest uczucie pieczenia, palenia i swędzenia skóry oraz ból odczuwany podczas dotykania włosów (trichodynia). Wśród pacjentów zgłaszających się z powodu wypadania włosów częstość występowania liszaja płaskiego mieszkowego szacuje się na 1-8 proc. 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.

❖ 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 wielojądrzastych. 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.

❖ Trądzik odwrócony

Mężczyźni chorują częściej niż kobiety. Choroba rzadko pojawia się przed okresem pokwitania. 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. 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, draży w głąb, wreszcie pęka, wytwarzając przetoki i blizny.

❖ Pemfigoid bliznowaciejący

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 bezpośredniej. 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. 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.

❖ Zespół Melkerssona-Rosenthala

Zespołem Melkersson Rosenthala (MR) określa się nawracające porażenie nerwu twarzonego, połączone ze stałym lub nawracającym obrzękiem twarzy (zwykle wargi górnej), którym może towarzyszyć bruzdowany język (lingua plicata). Często 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, niezwykle są też przypadki u dzieci. 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. Do chwili obecnej ani etiologia, ani przyczyna M-R nie są znane.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono rekomendację kliniczną dotyczącą leczenia bliznowca (amerykańskie AAFP 2009), świerzbiączki guzkowej (niemieckie AWMF 2009), liszaja płaskiego (europejskie EADV, EDF 2018), łysienia (brytyjskie BJD 2012), pemfigoidu (polskie PDSC 2016 oraz brytyjskie BJD 2012), tocznia układowego (europejskie EULAR 2019), trądzika odwróconego (europejskiej JEAD 2015), twardziny ograniczonej (polskie PDS 2019 oraz europejskie EDF 2017). Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych dla wskazań: bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych, sarkoidoza skórna, zespół Melkerssona-Rosenthala.

W przypadku pemfigoidu i twardziny ograniczonej rekomendacje kliniczne nie wymieniały jako opcji terapeutycznej iniekcji z acetonidu triamcynolonu.

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

Odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą leczenia świerzbiączki guzkowej AWMF 2009. Iniekcje triamcynolonu są rekomendowane w dalszych liniach leczenia, w stężeniu 10-40 mg/ml z ewentualnym dodatkiem środka o działaniu przeciwbólowym.

W europejskich wytycznych EADV, EDF 2018 w leczeniu skórnego liszaja płaskiego w pierwszej linii leczenia zaleca się stosowanie m.in. triamcynolon acetonidu.

W brytyjskich wytycznych BJD 2012 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 PDSC 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 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 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.

Rekomendacje refundacyjne

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

Odnaleziono jedynie informację na stronie Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) o refundacji w Australii produktu leczniczego Kenacort-A10 (triamcinolone acetonide 10 mg/mL) w następujących wskazaniach: łysienie plackowate, miejscowy naciek śródstawowy lub okołostawowy, ziarniniak (postać skórna) Bliznowiec, przerostowy liszaj płaski, liszaj zwykły przewlekły, toczeń rumieniowaty krążkowy, martwica lipidyczna i łuszczyca.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Świerzbiczka guzkowata

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje (opisy przypadków) Stoll 1983 oraz Waldinger 1984, w których pacjenci odpowiedzieli na leczenie.

Bliznowaciejące zapalenie mieszków włosowych

Odnaleziono 1 badanie retrospektywne Bunagan 2015 obejmujące 23 pacjentów ze zmian chorobowymi w postaci bliznowaciejącego łysienia z krostami i / lub grudkami z rumieniem nad zmienionym miejscem. Remisję uzyskano u ponad połowy pacjentów. Nawroty choroby występowały w niewielkim stopniu. Pacjenci słabo reagujący na leczenie mieli przejściowe okresy poprawy i wielokrotne nawroty.

Bliznowiec

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą Bao 2019 w którym porównano skuteczności i bezpieczeństwa różnych terapii u pacjentów z bliznami przerostowymi i bliznowcami. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności acetonidu triamcynolonu w porównaniu z innymi monoterapiami. Terapie skojarzone były skuteczniejsze od acetonidu triamcynolonu, a wyniki uzyskane w analizie zbiorczej (ang. pooled analysis) były spójne (RR = 0,522, 95% CI 0,322–0,823). Zdaniem autorów publikacji metaanaliza wykazała, że terapia skojarzona acetonid triamcynolonu z 5-fluorouracylem TAC+5-FU może być najskuteczniejszą terapią, podczas gdy werapamil może być dobrą metodą leczenia ze względu na bezpieczeństwo stosowania.

Liszaj płaski

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane badania Young Chan Lee 2013 i Chuanxia Liu 2013.

W badaniu Young Chan Lee 2013 zaobserwowano istotnie statystyczną poprawę wyników na wizualnej skali analogowej VAS (ang. visual analog scale) w zakresie oceny nasilenia bólu i pieczenia w jamie ustnej po 1, 2, 3, 4 i 6 tygodniach zarówno w grupie stosującej płukania jamy ustnej acetonidem triamcynolonu jak i w grupie stosującej iniekcje doogniskowe acetonidu triamcynolonu. Częstość działań niepożądanych była znacznie wyższa w grupie stosującej płukania jamy ustnej niż w grupie stosującej iniekcje do jamy ustnej (44,4% vs 5,0%, P = 0,007).

W badaniu Chuanxia Liu 2013 odsetek pacjentów wyleczonych (ang. healing percentage of erosion) był wyższy w przypadku stosowania betametazonu (93,1%) niż w przypadku triamcynolonu (66,7%; p=0,021). Końcowe zmniejszenie obszaru zmian nadżerkowych (ang. erosion area) było większe w grupie stosującej betametazon

(21,276 ± 21,064 mm²) niż w grupie stosującej iniekcje doogniskowe z 8 mg acetonidu triamcynolonu (11,5 ± 12,95 mm²; p=0,02). Nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Łysienie czołowe bliznowaciejące

W wyniku wyszukiwania odnaleziono badanie retrospektywne Gkini 2018, badanie prospektywne obserwacyjne Moreno-Ramirez 2005 oraz serie przypadków – badanie Starace 2019 i Tan 2008.

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 wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje (opisy przypadków) Starace 2019 i Tan 2008, w których pacjenci uzyskali odpowiedź na leczenie.

Łysienie plackowate

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 randomizowane badania: C Ustuner 2017, Devi 2015, Trink 2013, M Kuldeep 2011, badanie otwarte z grupą kontrolną: Masahiro Kurosawa 2006, badanie z kontrolowaną próbą kliniczną bez randomizacji D. Porter 1971.

W publikacji Ustuner 2017 odsetek pacjentów, którzy w 6 miesiącu uzyskali odpowiedź na leczenie ocenione w skali RGS-4: 88,8% iniekcje doogniskowe z dipropionianu betametazonu (BD1) vs 85,7% acetonidu triamcynolonu (TA1), natomiast ogólny sukces leczenia był podobny w badanych grupach: 97,1% BD1 vs 97,1% TA1. Różnice między grupami nie były IS. W przypadku grupy kontrolnej odsetek ten wyniósł 0% dla obu punktów końcowych. Zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie TA (24,3%) niż w grupie BD (10,6%) w 6 miesiącu badania.

W publikacji Devi 2015 odrastanie włosów odnotowano u 84/113 (74,3%) pacjentów stosujących iniekcje doogniskowe triamcynolonu oraz u 53/113 (46,9%) pacjentów stosujących miejscowo betametazon, a różnica między grupami była istotna statystycznie (p<0,001).

W badaniu Trink 2013 podanie zarówno acetonid triamcynolonu, jak i osocza bogatopłytkowego 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. Całkowitą remisję osiągnęło 26,6% pacjentów leczonych acetonidem triamcynolonu w czasie T3, w porównaniu z 60% pacjentów leczonych osoczem bogatopłytkowym. W czasie T3, 71% pacjentów w grupie otrzymującej acetonid triamcynolonu doświadczyło nawrotu choroby, podczas gdy tylko 31% pacjentów w grupie otrzymującej osocze bogatopłytkowe miało nawrót. Nie odnotowano żadnych skutków ubocznych podczas leczenia.

W publikacji CM Kuldeep 2011 w grupie stosującej iniekcje doogniskowe triamcynolonu rozpoczęcie odrastania włosów zaobserwowano w 3 tygodniu leczenia (p <0,03). Pod koniec 12 tygodnia leczenia ponowny wzrost włosów (> 75%, HRG IV) (ang. hair regrowth grade) odnotowano w grupie otrzymującej iniekcje doogniskowe triamcynolonu u 15 z 25 (60%) pacjentów, w grupie otrzymującej piankę zawierającą walerianian betametazonu u 15 z 28 (53,6%) pacjentów, w grupie otrzymującej maść z takrolimusem u żadnego z 25 (0%) pacjentów. 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. Nie zidentyfikowano poważnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych (ang. serious systemic side effects).

W publikacji 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.

W badaniu D. Porter 1971 u 5 pacjentów, którym wstrzyknięto acetonid, nie wytworzyło kępki włosów w porównaniu z pojedynczym niepowodzeniem w grupie heksacetonidu.

Pemfigoid bliznowaciejący

Odnaleziono 1 badanie Elif Peker 2016 (opis przypadku), w którym pacjenci uzyskali odpowiedź na leczenie.

Sarkoidoza skórna

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje (opisy przypadków) Mohanty 2009 oraz Thomas A. Bersani 1985, w których pacjenci odpowiedzieli na leczenie.

Toczeń układowy

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 randomizowane badanie A. Danowski 2006. Całkowita poprawa wystąpiła u 0% w pierwszym dniu, 0% w 2 dniu, 8,3% w pierwszym tygodniu, 20,8% w 2 tygodniu, 20,8% w 3 tygodniu i 25% w 4 tygodniu w grupie metyloprednizolonu w porównaniu z 4,3% w pierwszym dniu, 4,5% w 2 dniu, 8,6% w pierwszym tygodniu, 12,5% w 2 tygodniu, 30,4% w 3 tygodniu i 34,7% w 4 tygodniu w grupie z triamcynolonem. Zdaniem autorów publikacji leczenie pacjentów triamcynolonem i doustnym metyloprednizolonem było porównywalne. Triamcynolon może prowadzić do szybszej odpowiedzi niż doustny metyloprednizolon (69,5% vs 41,6% w 1 dniu).

Trądzik odwrócony

Zidentyfikowano 1 badanie retrospektywne F.J. García-Martínez 2019 oraz prospektywny opis serii przypadków Riis 2016.

W publikacji F.J. García-Martínez 2019 całkowitą odpowiedź na leczenie triamcynolonem 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 triamcynolonem (4%). Zdarzenia niepożądane odnotowano w 4 pojedynczych zmianach (3%).

W badaniu Riis 2016 (opis przypadku) pacjenci odpowiedzieli na leczenie.

Twardzina ograniczona

W wyniku wyszukiwania 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 ($p < 0,001$). Odsetek odpowiedzi na zastosowane leczenie wśród chorych z twardziną wyniósł 83,3%.

Zespół Melkerssona-Rosenthala

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 publikacje (opisy przypadków) Michał Sobjanek 2008 oraz Sandipan Dhar, Amrinder J. Kanwar 1995, w których pacjenci odpowiedzieli na leczenie.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z otrzymanych danych wynika, że w latach 2016-2019 zrefundowano łącznie 380* ampułek leku Triamhexal 40 mg/ml oraz 10 mg/ml na łączną kwotę 5 843,7* PLN netto. Refundacja dotyczyła prawie wszystkich analizowanych wskazań, z wyjątkiem bliznowaciejącego zapalenia mieszków włosowych i sarkoidozy skórnej.

Powyższa kwota dotyczy cen sprzedaży netto, z tego względu wydatki poniesione przez płatnika publicznego są wyższe niż przedstawione w otrzymanych danych (brak uwzględnienia marż detalicznych, ewentualnie marż hurtowych i podatku VAT). Z otrzymanych danych wynika, że średni koszt 1 opakowania ampułka 40 mg/ml wynosi ok 14,56* PLN netto, a 1 opakowania ampułka 10 mg/ml ok 6,20 PLN netto.

10. Źródła

Badania wtórne i pierwotne	
Bao 2019	Bao 2019, et al. Comparative Efficacy and Safety of Common Therapies in Keloids and Hypertrophic Scars: A Systematic Review and Meta-analysis. Received: 15 August 2019 / Accepted: 5 October 2019. <i>Aesth Plast Surg</i> https://doi.org/10.1007/s00266-019-01518-y .
Bersani 1985	Bersani T. A., Nichols C. W. Intralesional Triamcinolone for Cutaneous Palpebral Sarcoidosis. <i>American Journal Of Ophthalmology</i> 99:561-562.
Bunagan 2015	Bunagan M.J. et al. Retrospective Review of Folliculitis Decalvans in 23 Patients with Course and Treatment Analysis of Long-standing Cases. <i>Journal of Cutaneous Medicine and Surgery</i> , Vol 19, No 1 (January/February), 2015: pp 45–49
Chuanxia Liu 2013	Liu C. Efficacy of intralesional betamethasone for erosive oral lichen planus and evaluation of recurrence: a randomized, controlled trial. <i>Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol</i> 2013;116:584-590
Danowski 2006	Danowski A. et al. Flares in Lupus: Outcome Assessment Trial (FLOAT), A Comparison Between Oral Methylprednisolone and Intramuscular Triamcinolone. <i>The Journal of Rheumatology</i> 2006; 33:1.
DeLea 2011	DeLea S. et al. Sonographically-Guided Hydrodissection and Corticosteroid Injection for Scleroderma Hand. <i>Clin Rheumatol</i> . 2011 June ; 30(6): 805–813.
Dhar 1995	Dhar S., Kanwar A. Me kersson-Rosenthal Syndrome in India: Experience with Six Cases. <i>The Journal of Dermatology</i> Vol. 22: 129-133, 1995.
Devi 2015	Devi M., et al. Intralesional Triamcinolone Acetonide Versus Topical Betamethasone Valearate in the Management of Localized Alopecia Areata. <i>Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan</i> 2015, Vol. 25 (12): 860-862
Garcia-Martinez 2019	F.J. García-Martínez, E. Vilarrasa Rull, L. Salgado-Boquete, A. Martorell, J.C. Pascual, A. Hernández-Martín, C. Silvente, C. Ciudad-Blanco, E. de Andrés & F. Alfageme-Roldán (2019): Intralesional corticosteroid injection for the treatment of hidradenitis suppurativa: A multicentre retrospective clinical study, <i>Journal of Dermatological Treatment</i> , DOI:10.1080/09546634.2019.1655524.
Gkini 2018	Gkini, M. A., Riaz, R., & Jolliffe, V. 2018. A Retrospective Analysis of Efficacy and Safety of Intralesional Triamcinolone Injections in the Treatment of Frontal Fibrosing Alopecia Either as Monotherapy or as a Concomitant Therapy. <i>Int.J.Trichology.</i> , 10(4): 162-168.
Kuldeep CM 2011	Kuldeep C.M., et al. Randomized Comparison of Topical Betamethasone Valerate Foam, Intralesional Triamcinolone Acetonide and Tacrolimus Ointment in Management of Localized Alopecia Areata. <i>International Journal of Trichology / Jan-Jun 2011 / Vol-3 / Issue-1</i>
Kurosawa 2006	Kurosawa M. et al. A Comparison of the Efficacy, Relapse Rate and Side Effects among Three Modalities of Systemic Corticosteroid Therapy for Alopecia Areata. <i>Dermatology</i> 2006;212:361–365
Lee 2013	Lee Y. C. et al. Intralesional Injection versus Mouth Rinse of Triamcinolone Acetonide in Oral Lichen Planus: A Randomized Controlled Study. <i>Otolaryngology–Head and Neck Surgery XX(X)</i> 1–7.
Mohanty 2009	Mohanty R, Singh S N, Bhattamishra A B. Cutaneous sarcoidosis without systemic manifestations. <i>Indian J Dermatol</i> 2009;54, Suppl S1:80-2.
Moreno-Ramirez 2005	Moreno-Ramirez D. Frontal fibrosing alopecia: a survey in 16 patients. <i>European Academy of Dermatology and Venereology JEADV</i> (2005) 19, 700–705
Peker 2016	Peker E. et al. Localized Oral Mucous Membrane Pemphigoid: Successful Treatment with Intralesional Triamcinolone Acetonide Injection. <i>J Dent Oral Care</i> Volume 2: Issue 2
Porter 1971	Porter D., Burton J. L. A Comparison Of Intra-Lesional Triamcinolone Hexacetonide And Triamcinolone Acetonide In Alopecia Areata. <i>Hr.J. Derm.</i> (1071)85, 272
Riis 2016	Riis P. et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. <i>J AM ACAD DERMATOL</i> 2016.
Sobjanek 2008	Sobjanek M. i in. Zespół Melkerssona-Rosenthala. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. <i>Post Dermatol Alergol</i> 2008; XXV, 1: 43–47.
Stoll 1983	Stoll D. et al. Treatment of Prurigo Nodularis : Use o f Cryosurgery and Intralesional Steroids Plus Lidocaine. <i>J. Dermatol. Surg. Oncol.</i> 9:11 November 1983
Starace 2019	Starace M., Frontal fibrosing alopecia: a case series of 65 patients seen in a single Italian centre. <i>JEADV</i> 2019, 33, 433–438
Tan 2008	Tan K.T. et al. Frontal fibrosing alopecia: clinical presentations and prognosis. <i>British Journal of Dermatology</i> 2009 160, pp75–79
Trink 2013	Trink A. et al. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet rich plasma on alopecia areata.
Trueb 2017	Trueb R et al. Cutaneous Lupus Erythematosus Presenting as Frontal Fibrosing Alopecia: Report of 2 Patients. <i>Skin Appendage Disord</i> 2017;3:205–210.
Ustuner 2017	Ustuner P. et al. Best dilution of the best corticosteroid for intralesional injection in the treatment of localized alopecia areata in adults. <i>Journal of Dermatological Treatment</i> , DOI: 10.1080/09546634.2017.1329497
Waldinger 1984	Waldinger T. et al. Cryotherapy Improves Prurigo Nodularis. <i>Arch Dermatol – Vol 120, Dec 1984.</i>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAD 2019	Alikhan A. et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2019;81:91-101.
AAFP 2009	Juckett et al. Management of Keloids and Hypertrophic Scars. <i>Am Fam Physician.</i> 2009;80(3):253-260
AAFP 2016	Soto-Gomez N. et al. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. <i>Am Fam Physician.</i> 2016;93(10):840-848.
AWMF 2009	Homey B., Eigelshtoven S. Prurigo nodularis. <i>CME Dermatol</i> 2009; 4(3):140–155

BJD 2012	Messenger A.G. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. British Association of Dermatologists 2012 166, pp916–926
BJD 2012	Venning V.A. et al British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. British Association of Dermatologists 2012 167, pp1200–1214
BSR 2017	Gordon C. et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. Rheumatology 2018;57:e1-e45 doi:10.1093/rheumatology/kex286 Advance Access publication 6 October 2017
EADV, EDF 2018	Ioannides D. et al. EDF S1 Guidelines on the management of Lichen Planus. The European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); the European Dermatology Forum (EDF).
EDF 2017	Knobler R. et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. European Academy of Dermatology and Venereology JEADV 2017, 31, 1401–1424
EULAR 2019	Fanouriakis A. et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Fanouriakis A, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:736–745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089
JEADV 2015	Zouboulis C.C. et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. European Academy of Dermatology and Venereology JEADV 2015, 29, 619–644
PDS 2019	Krasowska. D. et al. Localized scleroderma (morphea). Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019, 106, 333–353 DOI: https://doi.org/10.5114/dr.2019.88252
PDSC 2016	Woźniak K. et al. Pemfigoid – diagnostyka i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Przegl Dermatol 2016, 103, 19–34 DOI: 10.5114/dr.2016.57738
Pozostałe publikacje	
Dermatologia 2010	Walter H. C. Burgdorf DERMATOLOGIA Braun-Falco tom 1-3 2010 wyd. Czelej
Antoszczyk 2008	Antoszczyk G. i in. Zespół Me kerssona-Rosenthala – problemy diagnostyczne i lecznicze. Przegląd Lekarski 2008 / 65 / 9.
Jabłońska 2008	S. Jabłońska, S. Majewski, Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008
AOTM-RK-431-9/2013	Raport ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego, Kenalog (triamcinolone acetonide) ampułki 0,01 g/ml oraz 0,04 g/ml, we wskazaniach: bliznowiec; świerzbącza guzkowa; ciężka postać trądzika skupionego/bliznowaciejącego. Raport Nr: AOTM-RK-431-9/2013.

11. Załączniki

11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Pubmed i Cochrane (data wyszukiwania: 25.10.2019 r.)

	Pubmed	Cochrane
Search (((((((((((("Prurigo"[Mesh]) OR ((prurigo[Title/Abstract]) AND nodular*[Title/Abstract]))) OR folliculitis decalvans[Title/Abstract]) OR (("Keloid"[Mesh]) OR keloid[Title/Abstract])) OR (("Lichen Planus"[Mesh]) OR lichen planus[Title/Abstract])) OR (((frontal[Title/Abstract]) AND fibrosing[Title/Abstract]) AND alopecia[Title/Abstract])) OR (((alopecia[Title/Abstract]) OR hair loss[Title/Abstract])) AND (((scarring[Title/Abstract]) OR cicatricial[Title/Abstract]) OR cicatrizzata[Title/Abstract]) OR cicatrizant[Title/Abstract])) OR (("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata[Title/Abstract])) OR (("Alopecia universalis" [Supplementary Concept]) OR alopecia universalis[Title/Abstract])) OR (("Pemphigoid, Benign Mucous Membrane"[Mesh]) OR Cicatricial pemphigoid[Title/Abstract])) OR (((("Sarcoidosis"[Mesh]) OR (((cutaneous[Title/Abstract]) OR skin[Title/Abstract])) AND ((sarcoidosis[Title/Abstract]) OR sarcoidoses[Title/Abstract])) OR (((("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR acne inversa[Title/Abstract]) OR hidradenitis suppurativa[Title/Abstract])) OR (((("Scleroderma, Localized"[Mesh]) OR Localized Scleroderma[Title/Abstract]) OR morphea[Title/Abstract])) OR (("Melkersson-Rosenthal Syndrome"[Mesh]) OR ((Melkersson-Rosenthal[Title/Abstract]) AND Syndrome[Title/Abstract])) OR (("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR ((lupus erythematosus[Title/Abstract]) AND systemic[Title/Abstract]))) AND (("Triamcinolone Acetonide"[Mesh]) OR Triamcinolone Acetonide[Title/Abstract])	417	155
Search ("Triamcinolone Acetonide"[Mesh]) OR Triamcinolone Acetonide[Title/Abstract]	6990	1954
Search Triamcinolone Acetonide[Title/Abstract]	4393	1954
Search "Triamcinolone Acetonide"[Mesh]	5641	992
Search (((((((((((("Prurigo"[Mesh]) OR ((prurigo[Title/Abstract]) AND nodular*[Title/Abstract]))) OR folliculitis decalvans[Title/Abstract]) OR (("Keloid"[Mesh]) OR keloid[Title/Abstract])) OR (("Lichen Planus"[Mesh]) OR lichen planus[Title/Abstract])) OR (((frontal[Title/Abstract]) AND fibrosing[Title/Abstract]) AND alopecia[Title/Abstract])) OR (((alopecia[Title/Abstract]) OR hair loss[Title/Abstract])) AND (((scarring[Title/Abstract]) OR cicatricial[Title/Abstract]) OR cicatrizzata[Title/Abstract]) OR cicatrizant[Title/Abstract])) OR (("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata[Title/Abstract])) OR (("Alopecia universalis" [Supplementary Concept]) OR alopecia universalis[Title/Abstract])) OR (("Pemphigoid, Benign Mucous Membrane"[Mesh]) OR Cicatricial pemphigoid[Title/Abstract])) OR (((("Sarcoidosis"[Mesh]) OR (((cutaneous[Title/Abstract]) OR skin[Title/Abstract])) AND ((sarcoidosis[Title/Abstract]) OR sarcoidoses[Title/Abstract])) OR (((("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR acne inversa[Title/Abstract]) OR hidradenitis suppurativa[Title/Abstract])) OR (((("Scleroderma, Localized"[Mesh]) OR Localized Scleroderma[Title/Abstract]) OR morphea[Title/Abstract])) OR (("Melkersson-Rosenthal Syndrome"[Mesh]) OR ((Melkersson-Rosenthal[Title/Abstract]) AND Syndrome[Title/Abstract])) OR (("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR ((lupus erythematosus[Title/Abstract]) AND systemic[Title/Abstract])))	101837	4020
Search ("Melkersson-Rosenthal Syndrome"[Mesh]) OR ((Melkersson-Rosenthal[Title/Abstract]) AND Syndrome[Title/Abstract])	888	3
Search (Melkersson-Rosenthal[Title/Abstract]) AND Syndrome[Title/Abstract]	618	3
Search Syndrome[Title/Abstract]	876323	
Search Melkersson-Rosenthal[Title/Abstract]	627	
Search "Melkersson-Rosenthal Syndrome"[Mesh]	808	3
Search (("Scleroderma, Localized"[Mesh]) OR Localized Scleroderma[Title/Abstract]) OR morphea[Title/Abstract]	4916	105
Search morphea[Title/Abstract]	1320	35
Search Localized Scleroderma[Title/Abstract]	867	35
Search "Scleroderma, Localized"[Mesh]	4286	60

Search ("Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]) OR acne inversa[Title/Abstract] OR hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]	2447	193
Search hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]	2217	192
Search acne inversa[Title/Abstract]	307	18
Search "Hidradenitis Suppurativa"[Mesh]	1551	60
Search (("Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]) OR lupus erythematosus[Title/Abstract]) OR systemic[Title/Abstract]	71059	2300
Search (lupus erythematosus [Title/Abstract] AND systemic[Title/Abstract])	50110	2154
Search systemic[Title/Abstract]	455191	194544
Search lupus erythematosus[Title/Abstract]	57694	2393
Search "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]	57996	898
Search ("Sarcoidosis"[Mesh]) OR (((cutaneous[Title/Abstract]) OR skin[Title/Abstract])) AND ((sarcoidosis[Title/Abstract]) OR sarcoidoses[Title/Abstract])	25274	71
Search (cutaneous[Title/Abstract]) OR skin[Title/Abstract]	620742	53370
Search (sarcoidosis[Title/Abstract]) OR sarcoidoses[Title/Abstract]	24667	640
Search "Sarcoidosis"[Mesh]	24602	-
Search ("Pemphigoid, Benign Mucous Membrane"[Mesh]) OR Cicatricial pemphigoid[Title/Abstract]	1606	19
Search Cicatricial pemphigoid[Title/Abstract]	916	12
Search "Pemphigoid, Benign Mucous Membrane"[Mesh]	1272	9
Search ("Alopecia universalis" [Supplementary Concept]) OR alopecia universalis[Title/Abstract]	417	38
Search alopecia universalis[Title/Abstract]	390	38
Search "Alopecia universalis" [Supplementary Concept]	106	0
Search ("Alopecia Areata"[Mesh]) OR alopecia areata[Title/Abstract]	4296	446
Search alopecia areata[Title/Abstract]	3730	446
Search "Alopecia Areata"[Mesh]	3112	224
Search (((frontal[Title/Abstract]) AND fibrosing[Title/Abstract]) AND alopecia[Title/Abstract]) OR (((alopecia[Title/Abstract]) OR hair loss[Title/Abstract])) AND (((scarring[Title/Abstract]) OR cicatricial[Title/Abstract]) OR cicatrisata[Title/Abstract]) OR cicatrizant[Title/Abstract])	1644	6
Search ("Lichen Planus"[Mesh]) OR lichen planus[Title/Abstract]	9645	473
Search lichen planus[Title/Abstract]	7451	473
Search "Lichen Planus"[Mesh]	7444	212
Search ("Keloid"[Mesh]) OR keloid[Title/Abstract]	4601	401
Search keloid[Title/Abstract]	3148	401
Search "Keloid"[Mesh]	3529	131
Search folliculitis decalvans[Title/Abstract]	183	1
Search ("Prurigo"[Mesh]) OR ((prurigo[Title/Abstract]) AND nodular*[Title/Abstract])	1441	40
Search (prurigo[Title/Abstract]) AND nodular*[Title/Abstract]	558	

Search nodular [Title/Abstract]	35619	
Search prurigo [Title/Abstract]	1456	
Search "Prurigo" [Mesh]	1197	

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Embase (data wyszukiwania: 25.10.2019 r.)

1	Prurigo nodularis.ab,kw,ti.	564
2	prurigo nodular.ab,kw,ti.	2
3	1 or 2	566
4	exp folliculitis/	5089
5	folliculitis decalvans.ab,kw,ti.	232
6	4 or 5	5126
7	exp keloid/	5437
8	keloid.ab,kw,ti.	3679
9	7 or 8	5990
10	exp lichen planus/	9528
11	lichen planus.ab,kw,ti.	7554
12	10 or 11	10464
13	frontal f brosing alopecia.ab,kw,ti.	518
14	exp alopecia areata/	5339
15	alopecia areata.ab,kw,ti.	4381
16	14 or 15	5771
17	exp alopecia/	43238
18	alopecia universalis.ab,kw,ti.	489
19	17 or 18	43249
20	exp mucous membrane pemphigoid/	1841
21	Cicatricial pemphigoid.ab,kw,ti.	914
22	20 or 21	2055
23	exp skin sarcoidosis/	290
24	skin sarcoidosis.ab,kw,ti.	67
25	23 or 24	340
26	exp systemic lupus erythematosus/	77179
27	systemic lupus erythematosus.ab,kw,ti.	61582
28	26 or 27	85284
29	exp suppurative hidradenitis/	3709
30	hidradenitis suppurativa.ab,kw,ti.	3222
31	acne inversa.ab,kw,ti.	509
32	29 or 30 or 31	4017
33	exp morphea/	2054
34	morphea.ab,kw,ti.	1800
35	Localized Scleroderma.ab,kw,ti.	1212
36	33 or 34 or 35	3180
37	exp Melkersson Rosenthal syndrome/	520
38	Melkersson-Rosenthal syndrome.ab,kw,ti.	459
39	37 or 38	599
40	3 or 6 or 9 or 12 or 13 or 16 or 19 or 22 or 25 or 28 or 32 or 36 or 39	156082
41	exp triamcinolone acetonide/	11861
42	triamcinolone acetonide.ab,kw,ti.	4615
43	41 or 42	12346
44	40 and 43	1185

11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań do przeglądu systematycznego

