

PRACA SPECJALNA/SPECIAL PAPER

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego w sprawie ograniczonej dostępności niezbędnych materiałów do testów płatkowych. Część I: bariery technologiczne i prawne

Position statement of the Polish Society of Allergology and Polish Dermatological Society regarding the limited accessibility of materials necessary for patch testing. Part I: Technological and legal barriers

Roman J. Nowicki^{1,*}, Magdalena Czarnecka-Operacz², Elżbieta Grubska-Suchanek¹, Marta Kieć-Świerczyńska³, Cezary Kowalewski^{4,**}, Beata Kręcisz⁵, Jerzy Kruszewski⁶, Maciej Kupczyk^{7,***}, Cezary Pałczyński^{5,8}, Jacek Szepietowski^{9,****}, Magdalena Trzeciak¹, Jolanta Walusiak-Skorupa³, Radosław Śpiewak¹⁰

¹Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

²Zakład Alergicznych i Zawodowych Chorób Skóry, Katedra Dermatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, Polska

³Klinika Chorób Zawodowych i Zdrowia Środowiskowego, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź, Polska

⁴Zakład Immunodermatologii, Centrum Diagnostyki Laboratoryjnej, Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa, Polska

⁵*Collegium Medicum*, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce, Polska

⁶Klinika Chorób Wewnętrznych, Infekcyjnych i Alergologii, Wojskowy Instytut Medyczny – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska

⁷Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

⁸Klinika Pneumonologii i Alergologii, Świętokrzyskie Centrum Chorób Płuc, Czerwona Góra, Polska

⁹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny, Wrocław, Polska

¹⁰Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

*przewodniczący Sekcji Dermatologicznej Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

**przewodniczący Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

***prezydent Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

****prezes Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

STRESZCZENIE

Co trzeci mieszkaniec Polski ma uczulenie kontaktowe (alergia kontaktowa, reakcja nadwrażliwości typu IV według Gella i Coombsa). Najczęstszą chorobą na podłożu uczulenia kontaktowego jest alergiczny wyprysk kontaktowy. Według statystyk co najmniej raz w życiu chorował na niego co dziesiąty Polak, natomiast co setny ma objawy tej choroby w tym momencie. Obserwuje się ponadto narastający problem reakcji alergicznych na wszczepialne wyroby medyczne, takie jak endoprotezy, implanty, pompy insulinowe, rozruszniki serca, stenty naczyniowe. Obecnie jedyną metodą o potwierdzonej wiarygodności klinicznej, a także złotym standardem wykrywania alergii typu IV, są testy płatkowe. Lista znanych haptenów, które mogą wywołać uczulenie kontaktowe, przekroczyła już 5200 pozycji i nadal rośnie, dlatego dla zapewnienia pacjentom właściwej diagnostyki alergologicznej niezbędny jest dostęp do jak największej liczby haptenów diagnostycznych. Wbrew tej potrzebie regulacje wprowadzane w ostatnich latach w Europie ograniczają dostępność haptenów. Wprowadzane ograniczenia podważają prawo obywateli do korzystania z ochrony zdrowia zgodnej z aktualnym stanem wiedzy medycznej i mogą podważać zaufanie obywateli do instytucji publicznych w Polsce oraz Unii Europejskiej. W niniejszym stanowisku eksperci Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego podkreślają powagę sytuacji oraz apelują o partnerski dialog kompetentnych urzędów europejskich (Europejska Agencja Leków, Dyrekcja Generalna ds. Zdrowia i Bezpieczeństwa Żywności) oraz krajowych (Ministerstwo Zdrowia, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Główny Inspektorat Farmaceutyczny) z towarzystwami naukowymi alergologicznymi i dermatologicznymi, organizacjami pacjentów oraz producentami i dystrybutorami haptenów diagnostycznych w celu zapewnienia obywatelom dostępu do niezbędnej diagnostyki alergologicznej. W szczególności eksperci apelują o pilne usunięcie biurokratycznych barier, których skutkiem jest ograniczenie dostępności haptenów diagnostycznych nieodzownych w opiece alergologicznej i dermatologicznej zgodnej z aktualnym stanem wiedzy.

SŁOWA KLUCZOWE

testy płatkowe, hapteny diagnostyczne, bariery prawne, prawodawstwo europejskie, prawodawstwo krajowe, wyroby medyczne.

ABSTRACT

One of three Polish residents has contact allergy (Gell and Coombs type IV hypersensitivity reaction). The most frequent clinical manifestation of contact allergy is allergic contact dermatitis (ACD), affecting approximately one of 10 Poles ever in life, while 1 of a 100 has the symptoms at present. Cases of allergic reactions to implanted medical devices are also on the rise, causing failures of endoprostheses, implants, insulin pumps, pacemakers and vascular stents. At present, the only validated method and a gold standard of detecting type IV allergy are patch tests. The number of known haptens that can induce contact allergy amounts to 5200 and is still growing. Therefore, state-of-the-art allergy and dermatology diagnosis requires patients' access to a large number of diagnostic haptens. Contrary to the needs, legal regulations introduced in the EU hamper the accessibility to diagnostic haptens. This overregulation endangers citizens' rights to state-of-the-art healthcare which may undermine the trust of citizens toward public institution in Poland and the EU. In the present position statement, experts of the Polish Society of Allergology and Polish Dermatological Society emphasize the gravity of the present situation and appeal for a partnership debate between competent authorities in the EU and Poland, allergy and dermatology medical societies, as well as patients' organizations to find a best way of ensuring citizens' access to necessary allergy diagnosis. First of all, the experts plea for urgent removal of bureaucratic barriers that limit the availability of diagnostic haptens that are indispensable in the state-of-the-art allergy and dermatology care.

KEY WORDS

patch tests, diagnostic haptens, legal barriers, European law, Polish law, medical devices.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Radosław Śpiewak, Zakład Dermatologii Doświadczalnej i Kosmetologii, Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum, Kraków, Polska, e-mail: radoslaw.spiewak@uj.edu.pl

WPROWADZENIE

Testy płatkowe są aktualnie jedyną metodą o potwierdzonej skuteczności klinicznej, a jednocześnie złotym standardem wykrywania alergii kontaktowej (synonimy: uczulenie kontaktowe, alergia opóźniona, reakcja nadwrażliwości typu IV według Gella i Coombsa). Nadwrażliwość kontaktowa może objawiać się klinicznie w postaci alergicznego wyprysku kontaktowego, ale także kontaktowego zapalenia spojówek, zapalenia błon śluzowych dróg oddechowych, przewodu pokarmowego oraz pochwy. Nadwrażliwość typu IV jest także przyczyną niektórych reakcji niepożądanych na produkty lecznicze i wyroby medyczne. W przekrojowych badaniach populacji ogólnej dorosłych przeprowadzonych w pięciu krajach europejskich alergię kontaktową wykryto u 27% spośród 12 377 badanych [1]. Dane na temat rozpowszechnienia alergii kontaktowej w populacji ogólnej Polaków są zbliżone do danych europejskich: alergię kontaktową wykryto u 21,6% kieleckiej młodzieży szkolnej w wieku 13–15 lat [2] oraz u 28,1% osiemnasto- i dziewiętnastolatków [3]. Przytoczone dane uświadamiają, że problem alergii kontaktowej dotyczy ponad 120 milionów mieszkańców Unii Europejskiej, w tym 10 milionów Polaków.

Analizując dane epidemiologiczne, należy rozróżniać między alergią kontaktową (synonimy: uczulenie kontaktowe, alergia opóźniona, nadwrażliwość typu IV wg Gella i Coombsa), która jest zaburzeniem immunologicznym, a chorobami rozwijającymi się na podłożu tego zaburzenia [4]. Dane na temat występowania chorób na podłożu alergii kontaktowej w populacji ogólnej są niepełne, jednak uważa się, że najczęstszą chorobą w tej grupie jest alergiczny wyprysk kontaktowy (AWK, syn. alergiczne kontaktowe zapalenie skóry). W badaniu losowej próby 440 młodych Polaków (uczniowie szkół zawodowych w wieku 18–19 lat) obecność w momencie badania objawów wystarczających do rozpoznania AWK stwierdzono u 2,0% (chorobowość punktowa, rozpoznanie lekarskie na podstawie wywiadu i badania), występowanie objawów sugerujących AWK w ciągu 1 roku poprzedzającego badanie zgłaszało 9,3% badanych (chorobowość jednoroczną, wywiad lekarski), a wystąpienie takich objawów kiedykolwiek w życiu zgłaszało 17,5% (chorobowość życiowa) [5]. W badaniach z udziałem 9320 uczniów krakowskich szkół podstawowych (wiek 7–17 lat) częstość występowania AWK oszacowano na 5,8–8,5% (chorobowość życiowa, rozpoznanie na podstawie kwestionariusza oraz testów płatkowych w wybranych przypadkach) [6]. Częstość występowania innych zaburzeń na podłożu alergii typu IV nie jest znana, gdyż poza obserwacjami kazuistycznymi nie prowadzono badań przekrojowych na ten temat. W ostatnich dekadach obserwuje się narastający problem reakcji alergicznych na leki oraz wyroby

medyczne – urządzenia niezbędne do ratowania zdrowia i życia pacjentów diabetologicznych, neurologicznych, kardiologicznych, ortopedycznych i innych. W kontekście rozwoju technologii medycznej i starzenia społeczeństwa nieunikniony będzie wzrost zapotrzebowania na specjalistyczną diagnostykę w kierunku alergii typu IV na zewnętrzne oraz wewnętrzne (wszczepiane) wyroby medyczne [7, 8]. Aktualnie jedyną dostępną metodą diagnostyczną o potwierdzonej wiarygodności w tym zakresie są testy płatkowe [9]. Przytoczone dane uzmysławiają, że każdy lekarz zajmujący się diagnostyką i leczeniem wyprysku oraz innych stanów o prawdopodobnym podłożu alergii kontaktowej powinien wykonywać testy płatkowe zgodnie z zasadami dobrej praktyki obowiązującymi w Europie i Polsce [10, 11].

Dane na temat aktualnego wykorzystania testów płatkowych są bardzo ograniczone i pochodzą głównie z USA. W latach 2010–2018 program ubezpieczeniowy Medicare Part B (ponad 33 miliony ubezpieczonych) otrzymywał średnio 1,25 miliona wniosków o refundację testów płatkowych rocznie. Przy założeniu, że u każdego ubezpieczonego testy wykonano jeden raz, oznaczałoby to, iż każdego roku z testów płatkowych korzystało 3,8% ubezpieczonych. Głównymi wykonawcami tych testów byli dermatolodzy (60,6% refundacji) i alergolodzy (26,0%), przy czym w latach 2010–2018 liczba wniosków o refundację PT wykonanych przez dermatologów rosła średnio o 5,1% rocznie, a przez alergologów o 31,4% rocznie [12]. Jedyna opublikowana analiza częstości korzystania z testów płatkowych w zakresie populacyjnym wykazała, że w 2014 roku w Kanadzie wykonano 50 refundowanych testów płatkowych na 100 tysięcy ubezpieczonych w przedziale wiekowym 19–64 lat [13]. W piśmiennictwie nie ma danych na temat liczby wykonywanych testów płatkowych w innych krajach, w tym w Polsce.

Alergia kontaktowa jest reakcją nadwrażliwości na hapteny – substancje o niskiej masie cząsteczkowej (poniżej 1000 daltonów), które przenikają przez nieuszkodzoną barierę skórną i mają zdolność wiązania się z własnymi białkami organizmu (haptelizacja białek endogennych). Haptelizacja prowadzi do zmiany konformacji przestrzennej białek, które mogą zostać rozpoznane przez układ immunologiczny jako antygeny obce. Immunogenem w reakcji nadwrażliwości typu IV są autoantygeny zmodyfikowane w procesie haptelizacji do takiego stopnia, że mogą zostać rozpoznane jako antygeny obce [14, 15]. Hapteny zasadniczo różnią się od alergenów, które są obcogatunkowymi białkami wielkocząsteczkowymi o właściwościach immunogennych już w momencie wnikiwania do organizmu. Proces haptelizacji endogennych białek nieustannie zachodzi w organizmie każdego człowieka, przy czym u większości narażonych nie rozwija się

reakcja nadwrażliwości na haptenizowane autoantygeny [16]. W otoczeniu człowieka doliczono się już ponad 5200 haptentów, takich jak metale, składniki kosmetyków, produktów chemii domowej, tworzyw sztucznych, żywic, klejów i gumy, dodatki spożywcze, leki, barwniki, substancje pochodzenia roślinnego i zwierzęcego [17]. Skalę powszechnego narażenia ludzi na haptenty uświadamiają szacunki, według których „statystyczna kobieta” codziennie używa 12 produktów kosmetycznych zawierających 168 unikalnych składników, z czego znacząca część ma potencjał uczulający, czyli spełnia definicję haptentu [18]. Alergia kontaktowa występuje u 27% populacji ogólnej, jednak zaledwie 6 (0,1%) spośród 5200 znanych haptentów uczula więcej niż 1% populacji ogólnej [1].

Zgodnie z obowiązującymi standardami międzynarodowymi oraz krajowymi program testów płatkowych powinien nie tylko uwzględniać serię podstawową, czyli zestaw haptentów najczęściej uczulających daną populację na danym obszarze, lecz także dobrane indywidualnie haptenty, które na podstawie badania lekarskiego i wywiadu wydają się możliwą przyczyną dolegliwości pacjenta

TABELA 1. Przyczyny ograniczające dostęp do adekwatnej diagnostyki alergii kontaktowej

1. Kontrowersje odnośnie do statusu haptentów diagnostycznych
2. Bariery biurokratyczne i wysokie koszty rejestracji powodujące redukcję oferty haptentów diagnostycznych
3. Ograniczenia logistyczne i technologiczne produkcji haptentów
4. Niska opłacalność (niedostateczna wycena i refundacja) testów płatkowych
5. Wykonywanie testów płatkowych niezgodnie z obowiązującymi standardami

[10, 11]. Uzupełnienie serii podstawowej o dodatkowe haptenty dobrane na podstawie wywiadu podwaja liczbę pacjentów z wykrytymi istotnymi klinicznie uczuleniami, co jest kluczowe dla rozpoznania alergicznego wyprysku kontaktowego [19].

W związku z mnogością haptentów i ich źródeł warunkiem koniecznym dobrej praktyki alergologicznej i zabezpieczenia potrzeb diagnostycznych pacjentów jest dostępność jak najszerzej gamy haptentów diagnostycznych. Eksperci Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z niepokojem obserwują w ostatnich latach tendencję przeciwną do pożądaną, czyli ograniczenie dostępności haptentów diagnostycznych poprzez nakładanie barier biurokratycznych na producentów i dystrybutorów. Zjawisko to ma złożone przyczyny, spośród których na pierwszy plan wysuwają się problemy wymienione w tabeli 1. W niniejszej pierwszej części stanowiska eksperci odniosą się do punktów 1.–3., pozostałe będą tematem drugiej części.

KONTROWERSJE ODNOŚNIE DO STATUSU HAPTENTÓW DIAGNOSTYCZNYCH

Dobra praktyka wykonywania testów płatkowych z wypracowanymi standardami klinicznymi oraz udoskonalonymi materiałami jest owocem wyteżonej pracy wielu pokoleń wybitnych naukowców i klinicystów skupionych na doskonaleniu metod diagnostycznych i niesieniu pomocy chorym. W ostatnich dekadach daje się jednak zauważyć coraz większy wpływ czynników pozamedycznych na praktykę alergologiczną, w tym na procedury diagnostyczne. W imię niewątpliwie słusznej idei zapewnienia obywatelom opieki medycznej na najwyższym po-

TABELA 2. Testy płatkowe a definicje wyrobu medycznego i produktu leczniczego w prawodawstwie Unii Europejskiej

Wyrób medyczny [20]	Produkt leczniczy [21]
Narzędzie, aparat, urządzenie, oprogramowanie, implant, odczynniki, materiał lub inny artykuł przewidziany przez producenta do stosowania – pojedynczo lub łącznie – u ludzi do co najmniej jednego z następujących szczególnych zastosowań medycznych: – diagnozowanie , profilaktyka, monitorowanie, przewidywanie, prognozowanie, leczenie lub łagodzenie choroby, – diagnozowanie, monitorowanie, leczenie, łagodzenie lub kompensowanie urazu lub niepełnosprawności, – badanie, zastępowanie lub modyfikowanie budowy anatomicznej albo procesu, albo stanu fizjologicznego lub chorobowego, – dostarczanie informacji poprzez badanie <i>in vitro</i> próbek pobranych z organizmu ludzkiego, w tym pobranych od dawców narządów, krwi i tkanek, i który nie osiąga swojego zasadniczego przewidzianego działania środkami farmakologicznymi, immunologicznymi lub metabolicznymi w ludzkim ciele albo na nim, ale którego działanie może być wspomagane takimi środkami. (...)	„Produkt leczniczy”: jakakolwiek substancja lub połączenie substancji przeznaczone do leczenia albo zapobiegania chorobom u ludzi. Jakakolwiek substancja lub połączenie substancji, które mogą być podawane ludziom w celu stawiania diagnozy leczniczej albo przywracania, korygowania lub modyfikacji funkcji fizjologicznych u ludzi, są traktowane tak jak produkt leczniczy.

ziomie wprowadza się nieadekwatne do istoty problemu, nierealistyczne wymagania oraz bariery biurokratyczne, które wytwórcom utrudniają dostarczanie zgodnych z potrzebami pacjentów i lekarzy wyrobów niezbędnych do diagnostyki alergologicznej. Konsekwencją tego stanu rzeczy jest ograniczenie możliwości postępowania lekarskiego zgodnego z aktualnym stanem wiedzy medycznej, a w ostatecznym rozrachunku ograniczenie dostępu pacjentów do niezbędnych świadczeń medycznych i pogorszenie stanu zdrowia społeczeństwa. Obecnie największym zagrożeniem dla dostępności haptenu do testów płatkowych są kontrowersje odnośnie do statusu prawnego testów płatkowych. Źródłem tego problemu jest nakładanie się obowiązujących definicji wyrobu medycznego i produktu leczniczego w prawodawstwie europejskim. W tabeli 2 przedstawiono obie definicje w dosłownym brzmieniu z zaznaczeniem fragmentów, które można odnosić do testów płatkowych.

Porównując definicje w tabeli 2 [20, 21], można z początku odnieść wrażenie, że wyroby służące do diagnozowania chorób spełniają definicję zarówno wyrobu medycznego, jak i produktu leczniczego. Należy jednak zwrócić uwagę na następujące fakty:

1. Diagnozowanie chorób jest wymienione jako pierwsze wśród zastosowań wyrobów medycznych, natomiast dopiero jako trzeci cel stosowania produktów leczniczych, co sugeruje, że diagnozowanie chorób jest ściślej powiązane z pojęciem wyrobu medycznego niż produktu leczniczego.
2. Zwolennicy uznania materiałów do testów płatkowych za produkty lecznicze niekiedy argumentują jakoby dodatnia reakcja w testach płatkowych była „modyfikacją funkcji fizjologicznych u ludzi”. Jest to argument z gruntu błędny, ponieważ produktem leczniczym w świetle definicji jest substancja podawana w celu modyfikacji funkcji fizjologicznych u ludzi. Tymczasem celem stosowania testów płatkowych nie jest modyfikacja funkcji fizjologicznych pacjenta (np. wywołanie uczulenia u osoby nieuczulonej), a najczęściej obserwowanym, a zatem najbardziej spodziewanym, efektem aplikacji haptenu jest brak reakcji, czyli brak zmiany funkcji fizjologicznych w miejscu testu.
3. W definicji produktu leczniczego jest mowa o „diagnozie leczniczej”. Pojęcie to nie jest zdefiniowane ani w tym, ani w innych aktach prawnych, dlatego jego znaczenie pozostaje niejasne. Lekarzowi sformułowanie to może się kojarzyć z pojęciem diagnozy przez leczenie (*diagnosis ex juvantibus*) lub testami czynnościowymi (np. podanie ACTH w celu stymulacji produkcji kortyzolu), co w obu przypadkach implikuje, że użyte substancje, obok zastosowania diagnostycznego, mają również właściwości lecznicze. Z tego powodu fragment ten należy zgodnie z intencją ustawodaw-

cy interpretować, że „produkt leczniczy zastosowany w celach diagnostycznych zachowuje status produktu leczniczego”. Testy płatkowe nie są stosowane w jakichkolwiek celach leczniczych, czyli nie spełniają tego kluczowego elementu definicji produktu leczniczego. Szczególny przypadek stanowią substancje do testów płatkowych zawierające substancje farmakologicznie czynne. Jednak również w tym przypadku substancje te nie są podawane w celach leczniczych (np. test płatkowy z neomycyną nie jest aplikowany w celu leczenia zakażenia), a ich stężenie (dawka), sposób aplikacji (okluzja w komorze testowej) oraz jednorazowe użycie na skórę znacząco odbiegają od dawkowania produktów leczniczych zawierających tę samą substancję. Faktycznym przeznaczeniem aplikowanego haptenu – substancji farmakologicznej – jest w testach płatkowych wykrycie ewentualnej alergii na tę substancję, a nie leczenie lub zapobieganie chorobom wymienione w definicji produktu leczniczego.

Jako argument za uznaniem materiałów do testów płatkowych za produkty lecznicze przytacza się niekiedy precedens w postaci wyrobu T.R.U.E. Test® (*Thin-layer Rapid Use Epicutaneous Test*) – gotowego do użycia zestawu do testów płatkowych zarejestrowanego w wielu krajach, w tym w Polsce, jako produkt leczniczy. Nie wiadomo, jakie przesłanki spowodowały, że producent zdecydował się zarejestrować swój produkt jako „lek”, jednak dokonano tego kosztem znacznego ograniczenia haptenu w zestawie oraz rezygnacji z możliwości dostosowania zestawu haptenu do aktualnej sytuacji epidemiologicznej (konieczność ponownej rejestracji całego produktu w razie jakiegokolwiek zmiany składu) oraz indywidualnych potrzeb pacjentów. W skład gotowego do użycia produktu T.R.U.E. Test® wchodzi dwa panele o składzie ustalonym w latach 80. ubiegłego wieku oraz trzeci panel uzupełniający wprowadzony w 2017 roku. Ich łączny skład nie pokrywa się jednak ze składem aktualnych serii podstawowych rekomendowanych przez Europejskie Towarzystwo Wyprysku Kontaktowego (ESCD) oraz Polskie Towarzystwo Alergologiczne (tab. 3). Inaczej niż w przypadku standardowych testów płatkowych, gdzie dawka haptenu jest funkcją stężenia i ilości substancji nakładanej do komór, dawka haptenu w T.R.U.E. Testach® jest wyrażona w mg/cm². Dawki te dobierane były tak, by zapewnić porównywalność ze standardowymi testami. Późniejsze badania niezależnych badaczy wykazały jednak, że T.R.U.E. Test® cechuje się mniejszą czułością (więcej reakcji fałszywie ujemnych) niż standardowe testy płatkowe [22–27]. Ponadto, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, produkt T.R.U.E. Test 36® jest przeznaczony wyłącznie do diagnostyki u osób dorosłych, co stanowi dodatkowe ograniczenie jego przydatności w sytuacji narastania częstości wystę-

TABELA 3. Polska Seria Podstawowa, Polski Standard i T.R.U.E. Test® – zestawienie podobieństw i różnic (na podstawie [31], zmodyfikowane)

Wyszczególnienie	T.R.U.E test ¹	T.R.U.E. test 36 ¹	EBS 2019	PSP PTA 2019	Polski Standard I 2021	EBS 2023	Polski Standard I 2024
Alkohole lanoliny (alkohole wełny) 30% waz.	+	+	+	+	+	+	+
Balsam peruwiański (<i>Myroxylon pereirae</i>) 25% waz.	+	+	+	+	+	+	+
Benzoizotiazolinon 0,1% waz.						+	+
Budezonid 0,01% waz.		+	+	+	Rp	+	Rp
Chlorek kobaltu 1% waz.	+	+	+	+	+	+	+
Dichlorowodorek etylenodiaminy 1% waz.	+	+					
Diazolidynylo mocznik 2% waz.		+					
Dichromian potasu 0,5% waz.	+	+	+	+	+	+	+
Formaldehyd 2% wod.			+			+	
Formaldehyd 1% waz.		+		+	+		+
Glukozyd decylowy 5% waz.						+	+
2-Hydroksyetylo metakrylan (HEMA) 2% waz.			+	+	+	+	+
Imidazolidynylo mocznik 2% waz.		+					
<i>N</i> -izopropylu- <i>N</i> -fenylo-4-fenylenodiamina (IPPD) 0,1% waz.			+	+	+	+	+
Kalafonia 20%	+	+	+	+	+	+	+
Karboksyaldehyd hydroksyizoheksylo-3-cykloheksenu 5% waz.			+	+	+	+	
Merkaptobenzotiazol 2% waz.	+	+	+	+	+	+	+
Metylodibromoglutaronitryl waz.		+	+	+	+	+	+
Metyloizotiazolinon 0,2% wod.			+			+	
Metyloizotiazolinon 0,2% waz.				+	+		+
Metyloizotiazolinon + metylochloorizotiazolinon 0,02% wod.			+			+	
Metyloizotiazolinon + metylochloorizotiazolinon 0,01% waz.	+	+		+	+		+
Mieszkanka barwników tekstylnych 6,6% waz.			+	+	+	+	
Mieszkanka błękitów zawieszinowych 106/124 1% waz. ²							+
Mieszkanka chinolin (klichinol i chlorchinaldol)	+	+					
Mieszkanka czarnej gumy (PPD Mix) 0,6% waz.	+	+					
Mieszkanka kain (uwaga: różnice w składzie między seriami)	+	+	+	+	Rp	+	Rp
Mieszkanka karbaminianów 3% waz.		+					
Mieszkanka merkaptanów 2% waz.	+	+	+	+	+	+	+
Mieszkanka parabenów 15% waz. (benzylparaben 3%, butylparaben 3%, etylparaben 3%, metylparaben 3%, propylparaben 3%)	+	+					
Mieszkanka parabenów 16% waz. (butylparaben 4%, etylparaben 4%, metylparaben 4%, propylparaben 4%)			+	+	+	+	+

TABELA 3. Cd.

Wyszczególnienie	T.R.U.E test ¹	T.R.U.E. test 36 ¹	EBS 2019	PSP PTA 2019	Polski Standard I 2021	EBS 2023	Polski Standard I 2024
Mieszanka seskwiterpenów laktonowych 0,1% waz.			+	PSR	PSII	+	PSII
Mieszanka tiuramów 1% waz.	+	+	+	+	+	+	+
Mieszanka zapachowa I 8% waz.	+	+	+	+	+	+	+
Mieszanka zapachowa II 14% waz.			+	+	+	+	+
Parafenylenodiamina (PPD) waz. ¹	+	+	+	+	+	+	+
Pirosiarczyn sodu 1% waz.						+	+
21-piwalan tiksokortolu 0,1% waz.		+	+	+	Rp	+	Rp
Propolis 10% waz.			+	+	+	+	+
Quaternium-15 2% waz.	+	+	+	+	+		PS II
Siarczan neomycyny 20% waz.	+	+	+	+	Rp	+	Rp
Siarczan niklu uwodniony waz.	+	+	+	+	+	+	+
Żywica epoksydowa, bisfenol A 1% waz.	+	+	+	+	+	+	+
Żywica 4-tert butyloformaldehadowa 1% waz.	+	+	+	PSR	PSII	+	PSII
Siarczan gentamycyny 20% waz.				+	Rp		Rp
Czterochlorek sodowy palladu 3% waz.				+	+		+
Wodoronadtlenki linalolu waz.				0,5%	0,5%		1%
Wodoronadtlenki limonenu waz.				0,2%	0,2%		0,3%
Siarczan 2,5-diaminotoluenu 1% waz.							+
Karwon 5% waz.							+
Chlorek cyny 1% waz.							+
Seskwioleinian sorbitanu 20% waz.							+
Tiomersal		+					
Tiosiarczan sodowy złota		+					
17-Maślan hydrokortyzonu		+					
Bacytracyna		+					
Partenolid		+					
Błękit zawieszinowy 106		+					
2-Bromo-2-nitro-1,3-propanodiol		+					

Rp – składniki aktualnie niedostępne w Polsce ze względu na sytuację prawną, w niniejszym artykule przedstawiono możliwość wykonania zamienników do testów w postaci preparatów aptecznych, EBS – Europejska Seria Podstawowa (*European Baseline Series*), PSP – Polska Seria Podstawowa, PSR – Polska Seria Rozszerzona, PS II – Polski Standard II.

¹W produkcie T.R.U.E. Test wykorzystuje się inne podłoża niż w tradycyjnych testach płatkowych oraz stosuje się inne dawki haptenów, które nie zawsze cechują się aktywnością porównywalną ze standardowymi testami płatkowymi.

²Mieszanka błękitów zawieszinowych 106/124 zastępuje zalecaną mieszankę barwników tekstylnych w związku z jej niedostępnością od 2023 roku wynikającą z braku surowców o odpowiedniej czystości (stan na dzień 8 lipca 2024 r.).

powania alergii kontaktowej u dzieci i rosnącego zapotrzebowania na testy płatkowe u dzieci [28, 29]. Z uwagi na prefabrykację i wygodę stosowania Testy T.R.U.E. Test 36® mogą być przydatne w podstawowej diagnostyce alergologicznej u dorosłych, ale nie zastępują standardowych testów płatkowych aktualnymi seriami podstawowymi i haptenami dobieranymi indywidualnie zgodnie z narażeniami pacjenta. Badania epidemiologiczne potwierdzają, że rozszerzone i spersonalizowane testy płatkowe zapewniają uzyskanie bardziej kompletnej listy haptentów uczulających danego pacjenta ze skutecznością znacznie przewyższającą T.R.U.E. Test® [30].

TABELA 4. Status prawny i podstawa obrotu materiałami do testów płatkowych w krajach Unii Europejskiej

Kraj	Status prawny i podstawa obrotu
Bułgaria	wyroby medyczne
Chorwacja	wyroby medyczne
Czechy	import na podstawie specjalnego zezwolenia
Dania	import docelowy
Finlandia	import docelowy
Hiszpania	import na podstawie specjalnego zezwolenia
Islandia	import docelowy
Litwa	import docelowy
Niemcy	wdrażane do prawa krajowego zaleceń Grupy Koordynacyjnej ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) spowodowało redukcję dostępnych haptentów diagnostycznych o 62% (Trolab)
Norwegia	import docelowy
Polska	wyroby medyczne
Portugalia	import docelowy, kliniki i szpitale nabywają testy na podstawie zezwolenia agencji medycznej Infarmed
Rumunia	wyroby medyczne
Słowacja	import na podstawie specjalnego zezwolenia
Słowenia	import docelowy
Szwecja	import docelowy
Węgry	import docelowy
Włochy	w 2021 roku we Włoszech wszyscy dystrybutorzy materiałów do testów płatkowych wstrzymali dostawy z powodu restrykcyjnego stanowiska lokalnej agencji regulacyjnej; w 2022 roku pod naciskiem organizacji lekarzy i pacjentów materiały do testów przywrócono do obrotu na podstawie tymczasowego specjalnego zezwolenia

STATUS I DYSTRYBUCJA TESTÓW PŁATKOWYCH W RÓŻNYCH KRAJACH UNII EUROPEJSKIEJ

W początkowych etapach rozwoju testów płatkowych substancje testowe wytwarzali sami lekarze na indywidualne potrzeby swoich pacjentów, następnie apteki szpitalne i farmaceuci, z czasem rozwinęły się manufaktury wyspecjalizowane w produkcji materiałów do testów płatkowych. Profesjonalizacja produkcji postępowała wraz z przybywaniem badań naukowych nad jakością haptentów i wpływem tej jakości na wiarygodność diagnostyczną testów, a także pod wpływem wprowadzanych regulacji zapewnienia jakości (GMP). Obrót haptenami do testów płatkowych opierał się na zapotrzebowaniu pacjentów na diagnostykę, lekarzy na materiały do tej diagnostyki oraz zaspokajaniu tych potrzeb przez farmaceutów i nie podlegał szczególnym regulacjom, choć producenci – z reguły farmaceuci – automatycznie stosowali w swojej pracy zasady obowiązujące w aptekach. Nie oznacza to jednak, że produkowane przez nich haptenty do testów płatkowych nabywały z tego powodu status „leku”. W wielu krajach substancje do testów znajdowały się w obrocie, zanim wprowadzono obowiązek notyfikacji o wprowadzeniu do obrotu, a nawet przed powstaniem instytucji nadzorujących obrót wyrobami medycznymi.

Mimo nacisków na harmonizację regulacji wspólnotowych na całym obszarze Unii Europejskiej, aktualnie interpretacja statusu prawnego oraz dostępność materiałów do testów płatkowych w krajach członkowskich są bardzo zróżnicowane. Może to wynikać z różnej interpretacji przepisów unijnych przez krajowe instytucje nadzorujące obrót wyrobami medycznymi. Zgodnie z preambułą Rozporządzenia w sprawie wyrobów medycznych „do państw członkowskich powinna należeć każdorazowo decyzja, czy dany produkt jest objęty zakresem stosowania niniejszego rozporządzenia” [20]. Ponadto okresy przejściowe we wdrażaniu nowych regulacji w odniesieniu do wyrobów medycznych obecnych już na rynku zostały po raz kolejny przedłużone i aktualnie obowiązują do 2028 roku. Aktualnie w poszczególnych krajach Unii Europejskiej haptenty diagnostyczne są wprowadzane do obrotu na podstawie krajowych regulacji i wypracowanych praktyk, m.in. jako wyroby medyczne (Bułgaria, Chorwacja, Polska, Rumunia) lub jako nielicencjonowane produkty lecznicze na podstawie krajowej implementacji artykułu 5. Dyrektywy 2001/83/WE. Zgodnie z tą dyrektywą Grupa Koordynacyjna ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human* – CMDh) działająca przy Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency* – EMA) realizuje zadania związane z dopuszcze-

niem do obrotu produktów leczniczych w ramach procedury wzajemnego uznania (*mutual recognition procedure* – MRP) i procedury zdecentralizowanej (*decentralized procedure* – DCP) [31, 32]. Nieliczne podjęte dotychczas próby wdrażania zaleceń CMDh do prawodawstwa zakończyły się dotkliwymi ograniczeniami dostępności haptenu diagnostycznych (tab. 4).

W lipcu 2020 roku CMDh opublikowała rekomendacje wspólnych rozwiązań regulacyjnych dla produktów alergenowych [33]. W rozdziale 6.4 przywołanych rekomendacji CMDh można znaleźć stwierdzenie, że chociaż hapteny różnią się w swojej naturze od pełnych alergenów, to jednak zostaną zastosowane w odniesieniu do nich te same reguły jak dla alergenów. Takie podejście dowodzi niezrozumienia zasadniczych różnic między alergenami i haptenami (tab. 5) [9, 34]. Nieporozumienie

w tym zakresie może niestety częściowo wynikać z niedbałego stosowania terminologii przez samych lekarzy, którzy w komunikacji z pacjentami, ale także między sobą, i – co gorsza – w publikacjach naukowych, używają terminu „alergen” lub „alergen kontaktowy” zamiast poprawnego terminu „haptenu”. Ostatecznym efektem tego zamieszania terminologicznego jest obecna sytuacja, w której hapteny – związki o niskiej masie cząsteczkowej bez właściwości antygenowych, stosowane wyłącznie w celu diagnostyki i spełniające – jak wykazano wyżej – definicję wyrobu medycznego poddano tym samym regulacjom co alergeny – antygenowe molekuly białkowe stosowane w celu diagnostyki, ale także (immuno)terapii.

Członkowie grupy CMDh zaproponowali regulacje zwiększające wymagania rejestracyjne w stosunku do alergenów (do których błędnie zaliczyli także hapteny).

TABELA 5. Różnice między alergenami i haptenami na przykładzie reakcji IgE-zależnej i alergii kontaktowej

Uczulacze	Alergeny	Hapteny
masa cząsteczkowa	≥ 1000 Da	< 1000 Da
penetracja przez nieuszkodzoną barierę skórną	ograniczona lub brak	nieograniczona
provokowane typy reakcji alergicznej	typ I reakcji alergicznej – IgE-zależna reakcja nadwrażliwości natychmiastowej (w rzadkich przypadkach typ II i III reakcji alergicznej)	typ IV reakcji alergicznej – reakcja nadwrażliwości typu opóźnionego na hapteny (w rzadkich przypadkach typ II reakcji alergicznej)
rozpoznanie przez układ immunologiczny	natychmiastowe rozpoznanie przez immunoglobuliny, bez udziału komórek prezentujących antygen (APC)	niewidoczne dla układu immunologicznego, konieczne jest związanie z własnymi białkami pacjenta i przetworzenie przez komórki prezentujące antygen
patomechanizm	natychmiastowa aktywacja wyspecjalizowanych komórek (mastocyty, bazofile), wydzielanie preformowanych mediatorów	odpowiedź wymaga aktywacji limfocytów T, migracji i proliferacji komórek zapalnych (makrofagi, limfocyty cytotoksyczne, granulocyty)
czas pojawienia się objawów u osoby uczulonej	objawy kliniczne pojawiają się w ciągu kilku (maksymalnie 60) minut	objawy kliniczne pojawiają się po upływie kilkunastu godzin – kilkunastu dni od kontaktu z haptenem
adekwatne testy skórne	test punktowy, test śródskórny (rzadko) – elementem testu jest wprowadzenie alergenu do skóry	test płatkowy, haptenu aplikowany na powierzchnię skóry, nie ma naruszenia bariery skórnej
ryzyko anafilaksji podczas testowania	istnieje (bardzo małe) ryzyko reakcji anafilaktycznej podczas testów	nie ma ryzyka reakcji anafilaktycznej
metody diagnostyczne <i>in vitro</i> o potwierdzonej wartości klinicznej	• oznaczanie swoistego IgE w surowicy • testy na komponenty alergenowe • test aktywacji bazofilów (ograniczony zakres) • test uwalniania histaminy (ograniczony zakres)	brak (oferowane w laboratoriach „testy transformacji limfocytów” nie przeszły procesu walidacji i na obecnym etapie nie mogą być traktowane jako wiarygodna metoda diagnostyczna) [9]
zastosowanie terapeutyczne	skuteczność odczulania szczepionkami alergenowymi potwierdzona naukowo	brak (mimo wielu badań podejmowanych na przestrzeni ponad 100 lat nie stwierdzono skuteczności „odczulania” haptenami [34]) ¹

¹Niektóre hapteny są substancjami farmakologicznie czynnymi (np. antybiotyki, leki przeciwzapalne miejscowo, glikokortykosteroidy), jednak ich zastosowanie w testach płatkowych nie ma związku z ich działaniem farmakologicznym – celem testów płatkowych z tymi substancjami jest wykrywanie alergii, a nie leczenie zakażeń, znieczulenie lub leczenie przeciwzapalne.

Zapewne byli oni powodowani troską o bezpieczeństwo pacjentów, jednak w razie wdrożenia ich propozycji ostacnym efektem będzie pogorszenie stanu zdrowia obywateli Unii Europejskiej przez ograniczenie dostępu do diagnostyki alergologicznej zgodnej z aktualną wiedzą medyczną i standardami dobrej praktyki alergologicznej. Na negatywne skutki nadmiernej regulacji alergenów typu I, w tym ograniczenia diagnostyki i terapii, wielokrotnie wskazywali eksperci Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej, towarzystw narodowych i gremiów eksperckich w zakresie zarówno do diagnostyki *in vivo* [35–37], jak i immunoterapii swoistej [38–40]. Jednak hapteny zostały w tych stanowiskach pominięte lub wspomniane marginalnie, zapewne właśnie z powodu na znaczące różnice w stosunku do alergenów. Z uwagi na odrębność strukturalną haptentów, a także specyfikę alergii typu IV, eksperci Europejskiego Towarzystwa Wyprysku Kontaktowego (ESCD) – towarzystwa naukowego powołanego do wspierania badań nad alergią kontaktową, uznali za konieczne zająć stanowisko w tej kwestii [41]. Ponieważ stanowisko ESCD przedstawia perspektywę ogólnoeuropejską, a sytuacja w poszczególnych krajach Unii Europejskiej jest zróżnicowana (tab. 4), eksperci Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego uznali za konieczne odniesienie się do obecnej sytuacji diagnostyki alergii kontaktowej w Polsce oraz specyficznych potrzeb polskich pacjentów, co czynią w niniejszym stanowisku.

BARIERY BIUROKRATYCZNE I WYSOKIE KOSZTY REJESTRACJI

Nakładanie na producentów wyrobów medycznych oraz produktów leczniczych coraz to nowych obowiązków może powodować wycofywanie z rynku produktów potrzebnych, lecz przynoszących niewielkie dochody. Zjawisko to dotyczy szczególnie wyrobów „niszowych”, jakimi jest większość haptentów. Nie ma danych na temat skali stosowania testów płatkowych w Polsce. Gdyby ich dostępność i wykorzystanie w Polsce były podobne jak w Kanadzie (50/100 000 osób), to z testów płatkowych rocznie korzystałoby w Polsce około 11 tysięcy (50/100 000 × 22 200 000), czyli 0,05% wszystkich osób w wieku produkcyjnym. Doliczając do tej liczby arbitralną poprawkę na dzieci i seniorów, można na tej podstawie oszacować, że w całym kraju z testów płatkowych korzysta mniej niż 20 tysięcy Polaków rocznie. Możliwość rozłożenia wysokich kosztów rejestracyjnych na pacjentów jest bardzo ograniczona. W Polsce koszt pierwszej rejestracji produktu leczniczego wynosi od 27 300 do 84 000 zł, a koszt przedłużenia pozwolenia – od 10 500 do 13 650 zł. Skutkiem klasyfikacji haptentów jako „produktów leczniczych” i nałożenia na producentów sub-

stancji do diagnostyki alergii kontaktowej – prostych, niepatentowalnych preparatów galenowych o niewielkim wolumenie sprzedaży – takich samych obowiązków rejestracyjnych jak w przypadku opatentowanych leków innowacyjnych lub też sprzedawanych na masową skalę popularnych leków, będzie wycofywanie produktów, a tym samym ograniczenie obywatelom dostępu do diagnostyki alergologicznej zgodnej z aktualnym stanem wiedzy oraz zmniejszenie szans na diagnozę i właściwe leczenie. Producenci zwracają uwagę, że w przypadku substancji do testów płatkowych koszty rejestracji lekowych i ich odnawiania byłyby większe niż dochody z ich sprzedaży, co wynika z niskiej ceny jednostkowej substancji testowych oraz stosunkowo niewielkiego grona odbiorców – zaledwie kilkuset lekarzy specjalistów w całej Europie. W zaistniałej sytuacji producenci i importerzy w poszczególnych krajach Unii Europejskiej ograniczają liczbę oferowanych haptentów lub całkowicie wstrzymują sprzedaż w zależności od stanowiska lokalnych agencji regulacyjnych oraz interpretacji okresów przejściowych.

Negatywne skutki obecnych inicjatyw prawnych są już widoczne. Niemcy są pierwszym krajem, w którym wdrożono rekomendacje CMDh do prawa krajowego. Wskutek zaostrzonych rygorów lokalny producent (SmartPractice Europe GmbH, dawny Trolab Hermal) wstrzymał sprzedaż 173 (62%) z 281 oferowanych wcześniej substancji testowych [42]. Doszło do tego, mimo że przed ryzykiem pogorszenia opieki nad pacjentami z powodu nadmiernej regulacji haptentów diagnostycznych niemieccy eksperci przestrzegali już od 2016 roku [43]. Negatywne skutki nadmiernej regulacji haptentów diagnostycznych odczuli także pacjenci i lekarze we Włoszech, gdzie ze względu na restrykcyjne stanowisko lokalnej agencji regulacyjnej w 2022 roku wszyscy dystrybutorzy materiałów do testów płatkowych wstrzymali dostawy. Dopiero pod naciskiem lekarzy oraz organizacji pacjentów podjęto na szczeblu krajowym tymczasowe decyzje umożliwiające ponowne wprowadzenie do obrotu materiałów do testów płatkowych. Dotychczas podejmowane w poszczególnych krajach interwencje miały charakter lokalny i doraźny. Ich głównym celem było zapewnienie dostępu do testów płatkowych pacjentom oczekującym na diagnostykę alergologiczną „tu i teraz”. Takie lokalne działania nie rozwiązują jednak przyczyny problemu, którym jest niezrozumienie przez urzędników specyfiki materiałów do testów płatkowych, które w istocie powinny być traktowane nie jako produkty lecznicze, lecz jako wyroby medyczne klasy I. Polskie Towarzystwo Alergologiczne prowadziło dwukrotnie akcję wyjaśniającą status i przeznaczenie testów płatkowych. Jeden z autorów niniejszego opracowania (RŚ) odbył w 2019 roku spotkanie na temat testów płatkowych z urzędnikami URPL, podczas którego przedstawił przeznaczenie i zasadę wykonywania testów płatkowych, jak

również potencjalne skutki społeczne uznania materiałów do testów płatkowych za leki, co spotkało się ze zrozumieniem gospodarzy spotkania. Obecny trend obserwowany w Unii Europejskiej wydaje się jednak iść w przeciwnym kierunku, co powoduje problemy z dostępnością haptenów diagnostycznych. Z największą siłą ujawniło się to we Włoszech i Niemczech, gdzie najwcześniej próbowano wdrożyć propozycje CMDh do prawa krajowego.

Dlatego eksperci PTA apelują o:

- maksymalne uproszczenie procedur rejestracyjnych i redukcję kosztów ponownej rejestracji haptenów diagnostycznych tak, aby zapewnić pacjentom i lekarzom dostęp do jak największej liczby haptenów w celu zabezpieczenia ich indywidualnych potrzeb diagnostycznych;
- zapewnienie możliwości szybkiego wprowadzania do obrotu nowych haptenów, tak aby w miarę identyfikacji nowych uczulaczy wytwórcy mogli niezwłocznie reagować na nowe potrzeby diagnostyczne pacjentów i lekarzy w warunkach mnogości haptenów oraz nieustannych zmian epidemiologicznych.

DOTYCHCZASOWE PRÓBY „UPROSZCZONEJ REJESTRACJI” HAPTENÓW W UNII EUROPEJSKIEJ

Z powodu ujawniających się negatywnych skutków wdrażania rekomendacji CMDh w niektórych krajach poszukiwane są różne możliwości uproszczonej rejestracji haptenów diagnostycznych. Wspólnym błędem wszystkich proponowanych rozwiązań jest to, że w każdym przypadku opierają się one na założeniu, że hapteny diagnostyczne są lekami, a zatem szuka się rozwiązań w ramach Dyrektywy 2001/83/EC odnoszącej się do produktów leczniczych. Rozważane aktualnie rozwiązania zostały pokrótce omówione poniżej, jednak eksperci PTA stoją niezmiennie na stanowisku, że hapteny diagnostyczne nie spełniają definicji produktu leczniczego i powinny być traktowane jako wyroby medyczne.

APLIKACJA NA PODSTAWIE UGRUNTOWANEGO ZASTOSOWANIA

Jednym z rozważanych ułatwień w ramach procedury rejestracji lekowej dla haptenów diagnostycznych jest aplikacja na podstawie ugruntowanego zastosowania medycznego (*well-established use application*) na podstawie artykułu 10. (a) Dyrektywy 2001/83/EC, którego implementacją na grunt krajowy jest art. 16 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne. W rozwiązaniu tym produkt nieposiadający dopuszczenia do obrotu w rozumieniu aktualnych przepisów, który stosowany jest w danym wskazaniu od co najmniej 10 lat, może być

dopuszczony do obrotu bez przedstawienia wymaganych w standardowej procedurze wyników badań klinicznych, a jedynie na podstawie danych literaturowych. Takie rozwiązanie może wydawać się pozornie atrakcyjne, ale nie rozwiązuje istotnych bolączek:

- warunek, że dany hapten musi być w zastosowaniu od co najmniej 10 lat, cofnie praktykę kliniczną o taki właśnie okres i zamrozi ją w tym punkcie na kolejne lata;
- liczne hapteny diagnostyczne wprowadzone w ciągu ostatniej dekady, w tym takie, które już znalazły miejsce w seriach podstawowych, nie mogłyby pozostać w obrocie, ponieważ nie spełniają narzuconego kryterium czasu stosowania;
- koszty rejestracji poszczególnych haptenów nadal miałyby efekt zniechęcający producentów lub dystrybutorów do uzyskiwania dopuszczenia do obrotu haptenów o niewielkiej sprzedaży; z około 500 dostępnych obecnie haptenów diagnostycznych pozostałoby na rynku zapewne nie więcej niż 100 substancji powtarzających się w różnych seriach podstawowych.

PROCEDURA WZAJEMNEJ UZNAWALNOŚCI I PROCEDURA ZDECENTRALIZOWANA

CMDh dopuszcza sytuację, w której rejestracja produktu leczniczego w jednym państwie Unii Europejskiej może odbyć się na podstawie przeprowadzonej już rejestracji tego produktu w innym państwie członkowskim. Mogłoby się здаwać, że to upraszcza drogę do rejestracji, jednak opłaty ponoszone przez każdą stronę uczestniczącą w procedurach MRP i DCP mogą wynosić do 55 000 euro w zależności od państwa członkowskiego. W Polsce koszt rejestracji w wymienionych procedurach leków oryginalnych wynosi aktualnie od 27 300 do 84 000 zł. Opłaty te ponoszone są osobno dla każdego produktu, co przy większej liczbie haptenów skutkowałoby gigantycznymi kosztami. Regulator niemiecki dostrzegł zaporowy efekt tej regulacji i zareagował obniżeniem opłaty rejestracyjnej do 712 euro [37]. Podobnie jak tryb rejestracji opisany wcześniej, zastosowanie procedury MRP i DCP stanowiłoby istotny hamulec dla postępu nauk medycznych. W znanych z historii przypadkach „epidemii” uczuleń kontaktowych na nowe produkty, reakcja producentów na podejrzenia i wnioski lekarzy w postaci szybkiego udostępnienia podejrzanym haptenów do testów płatkowych była kluczowym elementem prowadzącym do potwierdzenia przyczyny. W przypadku nowych regulacji byłoby to niemożliwe z oczywistą szkodą dla zdrowia publicznego.

Dimetylofumaran (DMF, syn. fumaran dimetylu) jest substancją aktywną o działaniu przeciwluszczykowym oraz biobójczym. Z powodu potencjału uczulającego produkcja DMF jest zakazana na obszarze Unii Europejskiej od roku 1998. W 2007 roku w Finlandii, Szwecji oraz

Wielkiej Brytanii zaobserwowano epidemię nietypowych zapaleń skóry. U niektórych pacjentów obraz kliniczny był na tyle ciężki, że początkowo podejrzewano nawet chłoniaki skóry. W Wielkiej Brytanii problem wystąpił w krótkim czasie u ponad 130 osób. Sprawa odbiła się głośnym echem w mediach, między innymi w BBC, budząc zaniepokojenie opinii publicznej. Dzięki docieklivości lekarzy i analizie chemicznej ustalono, że prawdopodobną przyczyną jest dimetylofumaran dodawany do wyściełanych mebli, odzieży i obuwia w celu zapobieżenia ich pleśnieniu podczas transportu drogą morską z Chin [44]. Ponieważ wcześniej nie wykrywano uczuleń na dimetylofumaran, nie było gotowej substancji do testów płatkowych. Konieczne było szybkie wytworzenie i zastosowanie stosownego haptenu diagnostycznego, co w owym czasie było możliwe i nie wymagało przeprowadzenia procedury rejestracyjnej. Łatwo sobie uziścić, że w sytuacji uznania haptenu diagnostycznego za produkty lecznicze problem pozostałby nierozwiązany w związku ze zbyt kosztownym i długotrwałym procesem wprowadzenia do obrotu. Jednocześnie konsumenci nadal byliby narażeni na niezidentyfikowany czynnik wywołujący się z mebli, a liczba chorych by rosła.

Analogiczna sytuacja wystąpiła w ostatnich latach w przypadku akrylanu izobornylu (IBOA, CAS: 5888-33-5) występującego w kleju mocującym detektory inteligentnych pomp insulinowych. Związek ten jest odpowiedzialny za liczne przypadki alergii na pompy insulinowe. Potencjał uczulający IBOA nie był wcześniej znany, w związku z tym nie było dostępnych substancji testowych z tym haptenu. W realiach „starych procedur” było jeszcze możliwe szybkie wyprodukowanie haptenu diagnostycznego zgodnie z potrzebami lekarzy, co pozwoliło na szybką diagnostykę i rozpoznanie skali problemu [45]. Po wprowadzeniu aktualnie forsowanych rozwiązań takie działanie nie byłoby możliwe, a liczba pacjentów dotkniętych opisanymi powyżej oraz podobnymi problemami dalej by narastała.

REJESTRACJA GRUPOWA

Ze względu na „zaporowe” koszty sumaryczne rejestracji licznych pojedynczych haptenu proponowane jest rozwiązanie „rejestracji grupowej” haptenu o zbliżonych właściwościach. Takie rozwiązanie zastosowano w Kanadzie, gdzie na potrzeby dopuszczenia do obrotu haptenu zostały podzielone na 4 grupy: 1) produkty płynne zawierające płynne haptenu, 2) produkty półstałe zawierające płynne haptenu, 3) produkty półstałe zawierające stałe haptenu oraz 4) produkty płynne zawierające stałe haptenu. Dla każdej z tych kategorii uzyskano po jednym dopuszczeniu do obrotu. Nie jest jasne, czy takie rozwiązanie byłoby możliwe w Unii Europejskiej.

WPROWADZANIE DO OBROTU NA PODSTAWIE ARTYKUŁU 5. DYREKTYWY 2001/83/EC

W przypadku przeforsowania stanowiska, że haptenu są w istocie lekami, można rozważyć zastosowanie rozwiązania przewidzianego w artykule 5. Dyrektywy 2001/83, które jest już stosowane w innych krajach. Na gruncie polskich przepisów (art. 4 ustawy *Prawo farmaceutyczne*) dopuszcza się możliwość sprowadzania produktów leczniczych w ramach importu docelowego, które nie są dopuszczone do obrotu w Polsce. Jest to jednak dość sformalizowana procedura. Zgodnie z tym rozwiązaniem lek może być sprowadzony z zagranicy bez konieczności posiadania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce, jeżeli zastosowanie tego leku jest niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta, pod warunkiem że dany lek jest dopuszczony do obrotu w kraju, z którego jest sprowadzany, i ma aktualne pozwolenie na dopuszczenie tam do obrotu. Produkt może być sprowadzany w ramach importu docelowego na podstawie zapotrzebowania szpitala albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzone przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Ze względu na powyższe wymogi skorzystanie z tej procedury nie jest rozwiązaniem optymalnym. Przede wszystkim z tego powodu, że oznaczałoby to przyznanie, że haptenu są lekami, ze wszystkimi tego negatywnymi skutkami opisanymi wcześniej.

ROZWIĄZANIE OPTIMALNE I RACJONALNE – HAPTENU DIAGNOSTYCZNE JAKO WYRÓB MEDYCZNY

Wszystkie przedstawione powyżej próby znalezienia sposobu minimalizacji problemów wynikających z uznania haptenu za produkty lecznicze poprzez „ułatwienia” w ramach procedury rejestracji produktu leczniczego nie rozwiązują zasadniczych problemów wynikających z niewłaściwej klasyfikacji haptenu diagnostycznych jako produktów leczniczych w pierwszym rzędzie. Ponadto poszukiwanie takich rozwiązań w obrębie procedury rejestracji leków utrwała w świadomości społecznej błędne przeświadczenie, jakoby haptenu diagnostyczne były produktami leczniczymi. W Polsce środowiska alergologiczne i dermatologiczne stoją niezmiennie na stanowisku, że materiały do testów płatkowych spełniają definicję wyrobów medycznych i powinny podlegać rejestracji jako takie. Tylko takie rozwiązanie daje producentom możliwość szybkiego reagowania na potrzeby lekarzy i pacjentów. Ponadto, ze względu na okresy przejściowe MDR wydłużone do 2028 roku, zaangażowane instytucje, środowiska i producenci zyskają cenny czas na przygotowanie się do zmian, tak aby pacjenci w możliwie najmniejszym stopniu odczuli negatywne skutki nadmiernej regulacji.

Stanowisko powyższe znalazło wyraz w opinii Sekcji Alergologicznej Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (2009 r.), Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (2018 r.), a także w opiniach indywidualnych 9 profesorów dermatologii i alergologii przekazywanych w latach 2009–2018 do URPL i GIF. Takie samo stanowisko reprezentuje Instytut Dermatologii sp. z o.o. – polski dystrybutor materiałów do testów płatkowych szwedzkiego producenta Chemotechnique Diagnostics. Ze względu na przedstawione wcześniej kontrowersje na temat statusu testów płatkowych, po rozpoznaniu sytuacji prawnej i analizie ryzyka dystrybutor wstrzymał import haptenów diagnostycznych zawierających substancje farmakologicznie czynne: neomycynę, gentamycynę, budezonid, tiksokortol oraz Mieszkankę kain III, aby uniknąć zarzutu obrotu „nielicencjonowanymi lekami”, co mogłoby skutkować wstrzymaniem obrotu wszystkimi haptenami diagnostycznymi. Nowa, pozbawiona farmakologicznych haptenów seria otrzymała nazwę „Polski Standard I” w celu odróżnienia jej od Polskiej Serii Podstawowej zgodnej ze standardami PTA z 2019 roku.

TABELA 6. Wzory recept na substancje testowe w pełni zgodne ze składem Polskiej Serii Podstawowej ze standardów PTA (2019) [46]

Substancja w Polskiej Serii Podstawowej	Wzory recept
Budezonid 0,01% waz.	<i>Rp.</i> Budezonid LEK-AM <i>ex caps.</i> No. 2 (800 µg) <i>Vaselini albi ad 8,0</i> <i>M.f.ung.</i> <i>D.S. Ung.</i> Budezonid 0,01%. <i>Ad manus medici</i> wydać w jałowym pojemniku miksera recepturowego
Siarczan gentamycyny 20% waz.	<i>Rp.</i> <i>Gentamicini sulfatis</i> 1,6 (1 g 600 mg) <i>Vaselini albi ad 8,0</i> <i>M.f.ung.</i> <i>D.S. Ung.</i> <i>Gentamicini sulfatis</i> 20%. <i>Ad manus medici</i> wydać w jałowym pojemniku miksera recepturowego
Siarczan neomycyny 20% waz.	<i>Rp.</i> <i>Neomycini sulfatis</i> 1,6 (1 g 600 mg) <i>Vaselini albi ad 8,0</i> <i>M.f.ung.</i> <i>D.S. Ung.</i> <i>Neomycini sulfatis</i> 20%. <i>Ad manus medici</i> wydać w jałowym pojemniku miksera recepturowego

MOŻLIWOŚCI WYKONYWANIA TESTÓW Z LEKAMI W AKTUALNEJ SYTUACJI

Mimo przedstawionych wcześniej ograniczeń w dostępie do haptenów lekowych, nadal zalecane jest testowanie pacjentów z lekami odpowiedzialnymi za wiele przypadków alergii kontaktowej w Polsce. Część substancji diagnostycznych z Polskiej Serii Podstawowej może być wykonana jako lek na receptę (tab. 6), pozostałe można zastąpić zamiennikami (tab. 7) [46].

W składzie Polskiej Serii Podstawowej zgodnej ze standardami PTA występuje Mieszkanka kain III (benzokaina 5%, dibukaina 2,5% oraz tetrakaina 2,5%), która zastąpiła wcześniej stosowaną benzokainę 5% [11]. Zmiana ta była wzorowana na modyfikacji Europejskiej Serii Podstawowej rekomendowanej przez ekspertów ESCD, którzy wskazali, że Mieszkanka kain III wykrywa alergię na leki znieczulające miejscowo skuteczniej niż wcześniej stosowana benzokaina 5% waz. [46]. W Polsce nie da się wykonać z surowców farmaceutycznych identycznej mieszanki, ponieważ w obowiązującej *Farmakopei Polskiej XIII* dibukaina (cynchokaina) występuje wyłącznie w lekach gotowych – czopkach i maści doodbytniczej Proktosedon. Oba te preparaty są nieprzydatne do testów, ponieważ obok dibukainy zawierają także hydrokortyzon, neomycynę oraz eskulinę [47, 48]. Uwzględniając dostępne w Polsce surowce apteczne, jako zamiennik europejskiej

TABELA 7. Wzory recept na zamienniki dla niedostępnych substancji testowych z Polskiej Serii Podstawowej zgodnej ze standardami PTA [46]

Substancja w Polskiej Serii Podstawowej	Wzory recept
Mieszkanka kain III 10% waz.	<i>Rp.</i> <i>Benzocaini</i> 0,4 <i>Lidocaini hydrochloridi</i> 0,4 <i>Tetracaini hydrochloridi</i> 0,2 <i>Vaselini albi ad 8,0</i> <i>M.f.ung.</i> <i>D.S. Ung.</i> <i>Benzocaini</i> 5%, <i>Lidocaini</i> 5% <i>et Tetracaini</i> 2,5% (PolKa3). <i>Ad manus medici</i> wydać w pojemniku miksera recepturowego
Piwalan tiksokortolu 0,1% waz.	<i>Rp.</i> Locoid™ roztwór na skórę, 1 mg/ml, 30 ml <i>D.S. Ad manus medici</i> <i>dodatkowo:</i> <i>Rp.</i> Hydrocort CHEMA, 5 mg/g, maść, 20 g <i>D.S. Ad manus medici</i>

Mieszanki kain III eksperci PTA oraz PTD rekomendują stosowanie sporządzanej w aptece mieszanki kain pod nazwą PolKa3 (polska mieszanka trzech kain), w której dibukainę zastępuje lidokaina (benzokaina 5%, lidokainy chlorowodorek 5%, tetrakainy chlorowodorek 2,5%) [49]. Ze względu na występowanie lidokainy (lignokainy) w wielu popularnych w Polsce lekach mieszanka PolKa3 może okazać się w diagnostyce naszych pacjentów równie dobra, a może nawet lepsza od Mieszanki kain III.

Piwalan tiksokortolu uznany jest za najlepszy marker alergii na glikokortykosteroidy [50], jednak nie jest dostępny w Polsce ani jako surowiec farmaceutyczny, ani jako lek gotowy. Trzecim po tiksokortolu oraz budezonidzie preferowanym markerem alergii na glikokortykosteroidy jest 17-maślan hydrokortyzonu [51]. Maślan hydrokortyzonu nie jest w Polsce dostępny jako surowiec farmaceutyczny, natomiast można skorzystać z dostępnych leków gotowych. W przypadku testów z lekami gotowymi należy zawsze mieć na względzie profil alergologiczny substancji pomocniczych. Spośród dostępnych w Polsce preparatów gotowych na bazie 17-maślanu hydrokortyzonu najbardziej przydatny do testów jest Locoid™ roztwór na skórę 0,1%, który jest roztworem alkoholowym i zawiera najmniej substancji pomocniczych o znanym działaniu uczulającym [52]. Pozornie podobny produkt tego samego producenta – emulsja Locoid™ Crelo – zawiera więcej składników o znanym działaniu uczulającym, takich jak alkohol cetostearylowy, eter cetostearylowy Makrogołu 25 (PEG 25), glikol propylenowy, parahydroksybenzoesan propylu i parahydroksybenzoesan butylu [53]. W przypadku 17-maślanu hydrokortyzonu zalecanym podłożem do testów jest alkohol; maści i kremy z maślanem hydrokortyzonu są znacznie mniej przydatne do testów i mogą wykrywać zaledwie 20% uczulonych [51]. Brak 21-piwalanu tiksokortolu można próbować dodatkowo skompensować 21-octanem hydrokortyzonu. Spośród preparatów gotowych najbardziej przydatna do testów wydaje się maść Hydrocort CHEMA (0,5% octanu hydrokortyzonu). Należy mieć przy tym świadomość, że preparat ten jako substancje pomocnicze zawiera między innymi parahydroksybenzoesan propylu (propyloparaben, E216) i parahydroksybenzoesan butylu (butyloparaben, E218) [54], dlatego dodatnią reakcję na tę maść można uznać u danego pacjenta za potwierdzenie alergii na octan hydrokortyzonu jedynie w przypadku braku odczynu na mieszankę parabenów.

OGRANICZENIA LOGISTYCZNE I TECHNOLOGICZNE PRODUKCJI HAPTENÓW

Oprócz problemów wynikających z nadmiernej regulacji i kosztów utrzymania licencji, producenci mierzą się także z problemem przerwanych łańcuchów dostaw

i braku surowców o odpowiedniej jakości. Od ponad roku z powodu braku składnika niedostępna jest wchodząca w skład Europejskiej Serii Podstawowej oraz Polskiej Serii Podstawowej mieszanka barwników tekstylnych 6,6%. Nie wiadomo, kiedy ta mieszanka będzie ponownie dostępna. Aby zapłacić tę lukę, polski dystrybutor zdecydował zastąpić ją mieszkanką błękitów zawieszinowych 106/124, które są najczęściej uczulającymi składnikami mieszanki barwników tekstylnych. Problem ten jednak nie jest ograniczony do tej jednej substancji – w czasie pisania niniejszego stanowiska, z powodu braku surowców o odpowiedniej czystości, od kilku miesięcy niedostępne były następujące hapteny do testów płatkowych: żywica fenolowo-formaldehydowa (kleje, laminaty, impregnaty), dimetyloetylenomocznik (składnik apretur tekstylnych), oranż zawieszinowy 1 (barwnik tekstylny), cyjanoakrylan etylu (składnik klejów) oraz karboksyaldehyd hydroksyizoheksylo-3-cykloheksenu (substancja perfumująca). Niedobory substancji testowych, zwłaszcza tych uwzględnionych w seriach podstawowych, mogą skutkować niekompletnością serii i obniżeniem skuteczności diagnostycznej testów płatkowych.

PODSUMOWANIE

W ostatnich latach daje się odczuć negatywny wpływ nadmiernej i nieadekwatnej regulacji alergenów diagnostycznych w Unii Europejskiej, na co wielokrotnie zwracały uwagę europejskie i krajowe gremia ekspertów. Z powodu ignorowania różnic między haptenami i alergenami obecny problem bez podstaw merytorycznych został rozszerzony na hapteny diagnostyczne. Eksperci skupieni na negatywnych skutkach forsowanych rozwiązań dla diagnostyki i terapii alergii typu I w początkowym etapie przeoczyli negatywny wpływ tych regulacji na hapteny, które jako substancje niemające zastosowań leczniczych powinny być z definicji traktowane jako wyroby medyczne. Konsekwencją rozszerzenia nadmiernie restrykcyjnych regulacji alergenowych na hapteny diagnostyczne będzie rosnąca liczba obywateli chorujących z powodu ograniczenia dostępności niezbędnej i zgodnej z aktualną wiedzą medyczną diagnostyki.

Wdrożenie aktualnie narzucanych rozwiązań negatywnie wpłynie na stan zdrowia milionów obywateli, co może skutkować spadkiem zaufania społecznego do regulacji i instytucji Unii Europejskiej. Dlatego eksperci Polskiego Towarzystwa Alergologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego podkreślają powagę sytuacji oraz apelują o partnerski dialog kompetentnych urzędów europejskich (Europejska Agencja Leków, Dyrekcja Generalna ds. Zdrowia i Bezpieczeństwa Żywności) oraz krajowych (Ministerstwo Zdrowia, URPL, GIF) z towarzystwami naukowymi alergologicznymi

i dermatologicznymi, organizacjami pacjentów oraz producentami i dystrybutorami haptenów diagnostycznych w celu zapewnienia obywatelom dostępu do niezbędnej diagnostyki alergologicznej. W szczególności eksperci apelują o pilne usunięcie biurokratycznych barier, których skutkiem jest ograniczenie dostępności haptenów diagnostycznych nieodzownych w opiece alergologicznej zgodnej z aktualnym stanem wiedzy.

FINANSOWANIE

Brak finansowania.

ZGODA BIOETYCZNA

Nie dotyczy.

KONFLIKT INTERESÓW

JS: członek Zespołów Doradczych Leo Pharma, Novartis, Pierre-Fabre, Pfizer, Sanofi-Genzyme, UCB, Vifor; RŚ: dyrektor ds. rozwoju oraz udziałowiec Instytutu Dermatologii sp. z o.o. – polskiego dystrybutora materiałów do testów płatkowych firmy Chemotechnique Diagnostics; pozostali współautorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol* 2016; 174: 319-29.
- Ślaweta G, Kieć-Świerczyńska M. Alergia kontaktowa u młodzieży kończącej szkołę podstawową. *Przegl Dermatol* 1999; 86: 143-7.
- Śpiewak R. Atopy and contact hypersensitivity: a reassessment of the relationship using objective measures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 61-5.
- Doryńska A, Śpiewak R. Epidemiology of skin diseases from the spectrum of dermatitis and eczema. *Malaysian J Dermatol* 2012; 29: 1-11.
- Śpiewak R, Góra-Florek A, Horoch A, et al. Risk factors for work-related eczema and urticaria among vocational students of agriculture. *Ann Agric Environ Med* 2017; 24: 716-21.
- Czarnobilska E, Obtulowicz K, Dęga W, et al. A half of schoolchildren with 'ISAAC eczema' are ill with allergic contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1104-7.
- Śpiewak R. Assessment for metal allergy: Patch testing. In: *Metal allergy From dermatitis to implant and device failure*. Chen JK, Thyssen JP (eds.). Springer, Cham 2018: 107-24.
- Cichoń M, Trzeciak M, Sokołowska-Wojdyło M, et al. Contact dermatitis to diabetes medical devices. *Int J Mol Sci* 2023; 24: 10697.
- Śpiewak R, Kruszewski J. Układowa reakcja alergiczna po wewnątrznaczyniowej embolizacji tętniaka tętnicy śledzionowej. In: *Analiza przypadków klinicznych w alergologii. Leczenie farmakologiczne w praktyce polskich lekarzy. Część 3*. Kruszewski J, Chciałowski A (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2022: 193-200.
- Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015; 73: 195-221.
- Kruszewski J, Mazurek H, Czarnecka-Operacz M, et al. Testy skórne. In: *Standardy w Alergologii. Wydanie III. Stanowisko paneli eksperckich Polskiego Towarzystwa Alergologicznego*. Kruszewski J, Kowalski ML, Kulus M (red.). Termedia, Poznań 2019: 17-41.
- Ravishanker A, Freese RL, Parsons HM, et al. Trends in patch testing in the medicare part B fee-for-service population. *Dermatitis* 2022; 33: 129-34.
- Arrandale VH, Holness DL. Using health insurance administrative data to explore patch testing utilization in Ontario, Canada – an untapped resource. *Contact Dermatitis* 2019; 80: 386-90.
- Jenkinson C, Jenkins RE, Aleksic M, et al. Characterization of p-phenylenediamine-albumin binding sites and T-cell responses to hapten-modified protein. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 732-42.
- Bauer B, Andersson SI, Stenfeldt AL, et al. Modification and expulsion of keratins by human epidermal keratinocytes upon hapten exposure in vitro. *Chem Res Toxicol* 2011; 24: 737-43.
- Karlberg AT, Bergström MA, Börje A, et al. Allergic contact dermatitis – formation, structural requirements, and reactivity of skin sensitizers. *Chem Res Toxicol* 2008; 21: 53-69.
- de Groot AC. Patch testing. Test concentrations and vehicles for 5200 chemicals. Acdegroot Publishing, Wapserveen 2022. <https://escd.org/members-area/view-patch-testing-5th-edition/> (electronic document, access: 26.05.2024).
- Hamilton T, de Gannes GC. Allergic contact dermatitis to preservatives and fragrances in cosmetics. *Skin Therapy Lett* 2011; 16: 1-4.
- Slodownik D, Kaplan Y, Sprecher E, et al. The added value of patch testing beyond the baseline tray. *Dermatitis* 2022; 33: 227-31.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2017/745 z dnia 5 kwietnia 2017 r. w sprawie wyrobów medycznych, zmiany dyrektywy 2001/83/WE, rozporządzenia (WE) nr 178/2002 i rozporządzenia (WE) nr 1223/2009 oraz uchylenia dyrektyw Rady 90/385/EWG i 93/42/EWG. *Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej* L 117/15, Artykuł 2: Definicje.
- Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. *Dziennik Urzędowy Wspólnot Europejskich* 28.11.2001 L 311/67; Definicje, Artykuł 1.
- Lachapelle JM, Bruynzeel DP, Ducombs G, et al. European multicenter study of the TRUE Test. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 91-7.
- Fernández Vozmediano JM, Gil Tocados G, Manrique Plaza A. Comparison of TRUE Test and Finn Chambers in construction workers. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 244-5.
- Fernandez Vozmediano JM, Hita JC. Concordance and discordance between TRUE Test and Finn Chamber. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 182-3.
- Lazarov A, David M, Abraham D, et al. Comparison of reactivity to allergens using the TRUE Test and IQ chamber system. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 140-5.
- Dittmar D, Schuttelaar ML. Comparing patch test results of methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone tested with both TRUE Test® and 100 ppm using investigator-loaded chambers. *Contact Dermatitis* 2018; 78: 159-61.
- Sanz-Sánchez T, Heras Mendaza F, González Pérez R, et al. Comparative study of formaldehyde 2% in aqueous solution vs TRUE Test in detecting formaldehyde sensitization. *Contact Dermatitis* 2021; 85: 358-9.

28. Charakterystyka produktu leczniczego TRUE Test 36 plaster do prób prowokacyjnych. Data zatwierdzenia 24-02-2021. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/40579/characteristic> (electronic document, access: 4.06.2024)
29. de Waard-van der Spek FB, Darsow U, et al. EAACI position paper for practical patch testing in allergic contact dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 598-606.
30. Collis RW, Tam I, Snyder A, et al. Evaluating the inclusiveness of common allergens in expanded series patch tests for children in the pediatric allergic contact dermatitis registry. *J Am Acad Dermatol* 2022; 87: 192-4.
31. Śpiewak R, Ostrowski G, Szendzielorz E, et al. Europejska Seria Podstawowa, Polska Seria Podstawowa, Polski Standard... Dlaczego skład serii do testów płatkowych ulegają zmianom i jak to wpływa na praktykę kliniczną? *Pol J Allergol* 2024; 11: 232-50.
32. Gryz M. Grupa Koordynacyjna ds. Procedur Wzajemnego Uznanie i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh). *Almanach* 2014; 9: 58-62.
33. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh): Recommendations on common regulatory approaches for allergen products. July 2020 CMDh/399/2019, Rev.0 https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh_h_/procedural_guidance/01_General_Info/CMDh_399_2019_clean_Rev0_2020_07.pdf (electronic document, access: 4.06.2024).
34. Śpiewak R. Immunotherapy of allergic contact dermatitis. *Immunotherapy* 2011; 3: 979-96.
35. Klimek L, Hoffmann HJ, Renz H, et al. Diagnostic test allergens used for in vivo diagnosis of allergic diseases are at risk: a European perspective. *Allergy* 2015; 70: 1329-31.
36. Klimek L, Hoffmann HJ, Kugler A, et al. Impact of changed legislation on skin tests: the present and future. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16: 465-8.
37. Klimek L, Hoffmann HJ, Kalpaklioglu AF, et al. In-vivo diagnostic test allergens in Europe: a call to action and proposal for recovery plan – an EAACI position paper. *Allergy* 2020; 75: 2161-9.
38. Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: a global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy* 2018; 73: 64-76.
39. Jahnz-Różyk K, Kupczyk M. Europejskie i polskie regulacje prawne dotyczące stosowania immunoterapii alergenowej (AIT) u dzieci i dorosłych. *Pol J Allergol* 2018; 5: 73-9.
40. Bartel D, Bonertz A, Hartenstein D, et al. Allergen-specific immunotherapy and evidence: a European regulatory perspective. *Allergologie Select* 2023; 7: 198-210.
41. John SM, Bonertz A, Zimmer J, et al. Severely compromised supply of patch test allergens in Europe hampers adequate diagnosis of occupational and non-occupational contact allergy. A European Society of Contact Dermatitis (ESCD), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) task forces 'Contact Dermatitis' and 'Occupational Skin Disease' position paper. *Contact Dermatitis* 2024; 91: 91-103.
42. SmartPractice Europe GmbH: Bestellformular Deutschland, 11.10.2022.
43. Mahler V, Schnuch A, Bauer A, et al. Limited availability of diagnostic allergens for patch testing compromises patient care. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 743-5.
44. Rantanen T. The cause of the Chinese sofa/chair dermatitis epidemic is likely to be contact allergy to dimethylfumarate, a novel potent contact sensitizer. *Br J Dermatol* 2008; 159: 218-21.
45. Aerts O, Herman A, Mowitz M, et al. Isobornyl acrylate. *Dermatitis* 2020; 31: 4-12.
46. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis* 2019; 80: 1-4.
47. Polmex Pharma. Charakterystyka produktu leczniczego Proktosedon, 5 mg + 5 mg + 10 mg + 10 mg, czopki (11.04.2014).
48. Polmex Pharma. Charakterystyka produktu leczniczego Proktosedon, (5 mg + 5 mg + 10 mg + 10 mg)/g, maść (11.04.2014).
49. Śpiewak R, Maciejewska A, Niwiński K. Receptura brakujących haptenu diagnostycznych z Polskiej Serii Podstawowej do wykrywania alergii kontaktowej na leki. *Pol J Allergol* 2024; 11: 224-31.
50. Isaksson M, Brandao FM, Bruze M, et al. Recommendation to include budesonide and tixocortol pivalate in the European standard series. ESCD and EECDRG. European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 41-2.
51. Lauerma AI. Screening for corticosteroid contact sensitivity. Comparison of tixocortol pivalate, hydrocortisone-17-butyrate and hydrocortisone. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 123-30.
52. LEO Pharma. Charakterystyka produktu leczniczego Locoid, 1 mg/ml, roztwór na skórę (10.08.2018).
53. LEO Pharma. Charakterystyka produktu leczniczego Locoid Crelo, 1 mg/g, emulsja (10.08.2018).
54. Chema-Elektromet. Charakterystyka produktu leczniczego Hydrocort CHEMA, 5 mg/g, maść (3.08.2012).