

# Pozarejestrowane zastosowanie leków w opiece paliatywnej w Polsce

## *Off-label drug use in palliative care in Poland*

Tomasz Dzierżanowski<sup>1</sup>, Tomasz Grądalski<sup>2</sup>, Michał Graczyk<sup>3</sup>, Marcin Janecki<sup>4</sup>, Agnieszka Kluczna<sup>1</sup>, Marta Szostakiewicz<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Hospicjum im. św. Łazarza w Krakowie

<sup>3</sup>Katedra Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>4</sup>Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej Katedry Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>5</sup>Centrum Opieki Paliatywnej „Betania” w Opolu, Poradnia Medycyny Paliatywnej w Brzegu

## Streszczenie

**Wstęp:** Pozarejestrowane zastosowanie leku ma miejsce wówczas, gdy podawany jest on we wskazaniach, dawkach, formach, drogami podania oraz w grupach pacjentów niewymienionych w charakterystyce produktu leczniczego lub pomimo przeciwwskazań.

**Cel pracy:** Prowadzenie badań klinicznych w populacji pacjentów objętych opieką paliatywną z przyczyn etycznych jest znacznie ograniczone, a wręcz niemożliwe, wobec czego dość często wprowadza się leki, opierając się na doświadczeniu klinicysty, powszechnej praktyce lub utartej opinii. Pozarejestrowane zastosowanie leku może nie przynosić pożądanych efektów, a nawet szkodzić.

**Materiał i metody:** W badaniu zebrano 304 doniesienia o możliwym pozarejestrowanym zastosowaniu leków w Polsce. Po odrzuceniu doniesień błędnych, powtarzających się lub nieuzasadnionych ostatecznie zostało 86 procedur poza wskazaniami u dorosłych w opiece paliatywnej, dla których dokonano przeglądu piśmiennictwa oraz które poddano ocenie przez zespół ekspertów.

**Wyniki:** Eksperti potwierdzili stosowanie w swojej praktyce w dwóch trzecich przypadków tych procedur, a w 37,1% – często lub bardzo często. Dziewięć spośród nich specjaliści ocenili jako procedury niezbędne, niemające alternatywy. W ten sposób powstała lista zastosowań pozarejestrowanych ze sformułowanym zaleceniem, kategorią niezbędności, jakością dowodów oraz stopniem rekomendacji. Częste stosowanie leków poza zarejestrowanymi wskazaniami w opiece paliatywnej wynika z braku innych opcji, a także rozdziwki pomiędzy praktyką kliniczną, brakiem danych klinicznych oraz treścią charakterystyk produktów leczniczych.

**Wnioski:** Potrzebne są zmiany prawne w odniesieniu do stosowania leków na podstawie zaleceń klinicznych, a w szczególności procedur niezbędnych i niemających alternatywy.

**Słowa kluczowe:** opieka paliatywna, farmakoterapia, zastosowanie pozarejestrowane.

## Abstract

**Introduction:** Off-label drug use is when a drug is used in indications, doses, forms, routes of administration, and in groups of patients not mentioned in the summary of product characteristics, or despite contraindications.

**Aim of the study:** Research in the population of palliative care patients, for ethical reasons, is significantly limited, and even impossible, so drug use is often based on the clinician's experience, predominant practice, or prevailing opinion. Off-label drug use may not bring the desired results, or may even harm the patient.

**Material and methods:** In this study, 304 reports on possible off-label use of medicines in Poland were collected. After rejecting erroneous, repetitive, or unfounded cases, 86 cases of off-label drug use in adults in palliative care were finally obtained for which the literature was reviewed and which were evaluated by a team of experts. Experts admitted to off-label use in two-thirds of the presented cases, and 37.1% of them – often or very often.

**Results:** Experts assessed nine of them as “necessary – no alternative” procedures. In this way, a list of off-label drug uses was created with the formulated recommendation, category of the necessity,

level of evidence, and grade of recommendation. Frequent off-label drug use in palliative care results from the lack of alternative options, as well as the gap between clinical practice, the lack of clinical data, and the content of the summaries of product characteristics.

**Conclusions:** Legal changes are needed for the use of medicines based on clinical recommendations, in particular for procedures that are necessary and have no alternatives.

**Key words:** palliative care, pharmacotherapy, off-label use.

Adres do korespondencji

dr n. med. Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczerki 3, 2-007 Warszawa, e-mail: tomasz.dzierżanowski@wum.edu.pl

## WSTĘP

Zanim lek zostanie dopuszczony do obrotu w danym kraju, przechodzi proces rejestracji, który obejmuje rygorystyczną analizę jego bezpieczeństwa i skuteczności, przeprowadzaną na podstawie mocnych dowodów klinicznych. W Polsce instytucją oceniającą i wydającą zgodę na wprowadzenie leku do obrotu jest Główny Inspektorat Farmaceutyczny (GIF) [1], w krajach Unii Europejskiej natomiast *European Medicines Agency* (EMA) [2]. EMA ocenia korzyści i ryzyko stosowania leku, a następnie wydaje decyzję o dopuszczeniu do obrotu oraz zatwierdza charakterystykę produktu leczniczego (ChPL). Dokument ten zawiera m.in. dane kliniczne obejmujące:

- wskazania do stosowania,
- dawkowanie i sposób podawania dorosłym oraz dzieciom (w przypadku stosowania produktu leczniczego u dzieci),
- przeciwwskazania,
- specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności,
- interakcje z innymi produktami leczniczymi lub inne formy interakcji,
- stosowanie w czasie ciąży lub karmienia piersią (art. 11 pkt 1 ustawy Prawo farmaceutyczne) [1].

Urząd rejestrujący gwarantuje, że stosując lek w wymienionych wskazaniach, dawkach, drogach podania, grupach pacjentów (przy uwzględnionych przeciwwskazaniach i interakcjach lekowych), korzyści przewyższają możliwe ryzyko, chociaż nie oznacza to, że nie wystąpią działania niepożądane.

Pozarejestryjne zastosowanie leku (PZL; *off-label drug use* – OLDU) dotyczy jego zastosowania:

- we wskazaniach,
- w dawkach,
- w formach,
- drogami podania,
- w grupach pacjentów (np. u dzieci), niewymienionych w charakterystyce produktu leczniczego [3].

Ponadto PZL ma miejsce wówczas, gdy lek stosowany jest pomimo przeciwwskazań wymienionych w ChPL.

Każdy lek dopuszczony do obrotu może być zastosowany we wskazaniach pozarejestryjnych, jeśli lekarz uzna, że jest to medycznie uzasadnione dla jego pacjenta. Istnieje kilka przyczyn, dla których leki podawane są we wskazaniach niezarejestrowanych dla danego leku:

- nie ma alternatywnego leku w danym wskazaniu (np. morfina w leczeniu duszności),
- nie ma możliwości innego podania niż tylko daną drogą (np. podanie podskórne u osoby umierającej, u której niemożliwy jest dostęp dożylny) albo podanie daną drogą jest mniej uciążliwe lub bardziej bezpieczne dla chorego (np. cewnik podskórny *vs* cewnik dożylny),
- konieczne są dawki wyższe niż zarejestrowane, a na podstawie dostępnej wiedzy i konkretnej sytuacji klinicznej wydaje się prawdopodobne uzyskanie efektu bez istotnie zwiększonego ryzyka,
- niezbędne jest jednoczesne podanie co najmniej dwóch leków, które mogą prowadzić do interakcji lub zwiększyć ryzyko działań niepożądanych,
- zarejestrowane jest wskazanie dla kapsułek, a konieczne jest podanie roztworu,
- dostępne są dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności u chorych bez nowotworu, a brakuje takich danych we wskazaniach o etiologii onkologicznej,
- wykorzystywany jest efekt klasy, to znaczy, że jeśli jeden lek został zarejestrowany w danym wskazaniu, innym lekom tej samej klasy przypisuje się podobne właściwości,
- lek stosowany jest we wskazaniu podobnym do zarejestrowanego (np. wśród wskazań zarejestrowanych jest lek uogólniony, a zastosowanie dotyczy pobudzenia),
- utarta praktyka lub powszechna opinia (np. nacieranie pleców spirytusem),

- wskazania oczywiste, dla których przeprowadzanie badania byłoby szkodliwe lub nonsensowne (np. tlen u chorych z hipoksemią, płynoterapia we wstrząsie).

Należy zaznaczyć, że stosowanie pozarejestrowane nieoparte na dowodach klinicznych nie tylko może nie przynosić pożądanych efektów, ale także szkodzić.

W niektórych grupach pacjentów (np. kobiety w ciąży, dzieci) w wielu przypadkach nie ma danych klinicznych, które pozwoliłyby na wydanie decyzji o zastosowaniu leku, ponieważ zwykle nie przeprowadza się badań u tych osób. W populacji chorych psychicznie, poza zgodą zastępczą na proponowane leczenie, często niemożliwe jest uzyskanie świadomej zgody na uczestnictwo w eksperymencie medycznym.

W populacji chorych objętych opieką paliatywną, szczególnie w okresie schyłkowym, niemożliwe jest w większości przypadków przeprowadzenie perspektywnych badań z randomizacją, ponieważ nie ma możliwości uzyskania świadomej zgody chorego, ani też możliwości swobodnej decyzji o rezygnacji z uczestnictwa w badaniu przez osobę z zaburzeniami świadomości, np. w okresie agonii. Dodatkowo, możliwa jest zwykle jedynie obserwacja krótkoterminowa ze względu na niedługi czas przeżycia tych osób. Inną przeszkodą przeprowadzenia dobrej jakości badań jest jednoczesne stosowanie wielu leków, co uniemożliwia uzyskanie dobrej jakości wyników. Nie mniej istotną barierą są koszty badań. Wiele leków stosowanych w opiece paliatywnej to leki stare, których sprzedaż nie dostarcza producentom przychodów pozwalających na sfinansowanie nowych badań. Również w przyszłości najpewniej badania takie nie zostaną przeprowadzone z racji braku zainteresowania biznesowego. To właśnie powoduje, że w populacji chorych wymagających opieki paliatywnej wiele leków stosowanych jest powszechnie we wskazaniach i na warunkach nieobjętych rejestracją, a rozmiar tego zjawiska pozostaje nieznan. Podstawą podejmowanej decyzji klinicznej mogą być wówczas zalecenia uznanych towarzystw naukowych, dowody kliniczne dostępne w literaturze medycznej (*evidence-based medicine* – EBM), praktyka oraz doświadczenie lekarza.

## CEL PRACY

Badanie miało na celu:

- identyfikację pozarejestrowanego zastosowania – wskazania, dawki lub drogi podania – leków w populacji chorych objętych opieką paliatywną,
- oszacowanie wagi danego zastosowania w praktyce lekarza medycyny paliatywnej,
- przegląd dostępnej literatury i identyfikacja dowodów oraz zaleceń klinicznych popierających lub wykluczających dane zastosowanie,

- sformułowanie zalecenia z określeniem jakości dowodów i stopnia rekomendacji.

## MATERIAŁ I METODY

Zarząd Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej powołał zespół roboczy do spraw pozarejestrowanego stosowania leków, którego zadaniem było stworzenie listy procedur stosowanych w opiece paliatywnej niezgodnie z dokumentami rejestracyjnymi, odniesienie się do dowodów w piśmiennictwie, a następnie sformułowanie zaleceń z oceną jakości dowodów (*level of evidence* – LoE) i stopnia rekomendacji (*grade of recommendation* – GoR).

Projekt obejmował następujące etapy:

1. Identyfikacja i wstępna weryfikacja możliwych zastosowań pozarejestrowanych:
  - zebranie możliwych zastosowań pozarejestrowanych w środowisku lekarzy pracujących w opiece paliatywnej (niezależnie od specjalizacji),
  - wstępna weryfikacja z odrzuceniem powtarzających się wpisów, zastosowań objętych rejestracją oraz zastosowań niewystarczająco opisanych lub w sposób oczywisty błędnych.
2. Członkowie zespołu dokonali przeglądu receptariuszów w hospicjach, praktyk własnych oraz zbiegali opinie w środowisku opieki paliatywnej w okresie od listopada 2018 r. do marca 2020 r.
2. Przegląd literatury w bazach (Medline, Embase, Cochrane Library, ClinicalKey, EBSCOhost, ProQuest, ScienceDirect, Scopus i UptoDate):
  - znalezienie możliwie najlepszych dowodów według hierarchii: przeglądy systematyczne, badania z randomizacją, badania obserwacyjne, serie przypadków,
  - odrzucenie wpisów, dla których dostępne są wyłącznie dane pochodzące z badań doświadczalnych, badań na zdrowych ochotnikach, opisów przypadków oraz serii przypadków.
3. Każdego zastosowania przeglądu literatury dokonywały niezależnie co najmniej 2 osoby.
3. Sformułowanie zalecenia.
4. Ocena jakości dowodów (LoE).
5. Ustalenie stopnia rekomendacji (GoR).

Badacze próbowali sformułować zalecenia oraz oceny LoE i GoR według kryteriów przyjętych przez ESMO (tab. 1.) [5]. Na zasadzie wielokrotnej iteracji dokonano ostatecznej weryfikacji ocen.

6. Ocena potrzeby procedury poprzez określenie istotności danego zastosowania w praktyce lekarza opieki paliatywnej oraz ocena możliwości zastąpienia danego zastosowania procedurą alternatywną. W tym celu powołano zewnętrznego zespół ekspertów, który w formie ankietowej odpowiedział na dwa pytania postawione wobec każdej procedury:

- „dana procedura (zastosowanie) jest w mojej praktyce klinicznej istotna”,
- „daną procedurę można zastąpić alternatywną” (w skali 1–5)”.

Dodatkowo eksperci określali częstość stosowania przez siebie danej procedury oraz stopień przekonania o jej bezpieczeństwie.

Zastosowano skalę Likerta [1–5], gdzie 1 oznacza *zdecydowanie się nie zgadzam*, 2 – *raczej się nie zgadzam*, 3 – *trudno powiedzieć*, 4 – *raczej się zgadzam*, 5 – *zdecydowanie się zgadzam*.

Ekspert nie mieli wglądu do wyników przeglądu piśmiennictwa ani wyników LoE i GoR.

7. Ocena aspektów prawnych PZL przygotowana przez eksperta w zakresie prawa medycznego w formie osobnej publikacji.

Etapy 5, 6 i 7 wykonywane były równolegle, niezależnie od siebie.

## Analiza statystyczna

Do sprawdzenia siły związku przyjęto współczynnik korelacji Spearmana dla danych nieparametrycznych. Do porównań zastosowano test Kruskala-Wallisa i Manna-Whitneya dla danych nieparametrycznych. Analizy częstości dokonano, wykorzystując test  $\chi^2$  i dokładny test Fishera. Jako statystycznie istotną przyjęto wartość  $p < 0,05$ . Obliczeń dokonano w programie Statistica 13.3 (TIBCO Software Inc.).

## WYNIKI

### Selekcja procedur

Zebrano wstępnie 304 procedury. Po weryfikacji odrzucono 56 zgłoszonych zastosowań powtarzających się, niewystarczająco opisanych lub w sposób oczywisty błędnych. Do przeglądu literatury zakwalifikowano 248 procedur. Dla każdej z tych procedur dwóch badaczy dokonało niezależnie przeglądu dostępnej literatury, korzystając z pełnych tekstów w bazach danych. Zebrano wyniki przeglądu i odrzucono 162 procedury, ponieważ:

- dany produkt okazał się środkiem dostępnym bez recepty lub suplementem diety (z wyjątkiem timiny, dla której dostępne są zarówno preparaty na receptę, jak i bez recepty),
- procedura jest zastosowaniem rejestracyjnym,
- w literaturze dostępne były wyłącznie dane z opisów przypadków i serii przypadków,
- nie był dostępny pełny tekst źródłowy, a jedynie streszczenie,
- nie znaleziono żadnych dowodów (niemożliwe było dokonanie oceny LoE).

Ponadto, w przypadku gdy po ujednoczeniu sformułowań zastosowania się powtarzały, połączono wyniki.

**Tabela 1.** Skala jakości dowodów (LoE) i stopnia rekomendacji (GoR) na podstawie ESMO 2020 [5]

Jakość dowodów	
I	dane z przynajmniej jednego dużego dobrej jakości badania z randomizacją lub metaanalizy, lub dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją
II	małe badania z randomizacją lub badania z randomizacją słabej jakości, lub metaanalizy takich badań
III	prospektywne badania kohortowe lub obserwacyjne
IV	retrospektywne badania kohortowe lub badania kontrolowane przypadkami
V	badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów (podręczniki)
Stopień zalecenia	
A	zalecane
B	raczej korzystne
C	dopuszczalne
D	raczej niezalecane
E	zdecydowanie niezalecane

Uzyskano ostatecznie listę 86 procedur dla 55 leków, z tego 77 dotyczyło wskazania pozarejestryjnego, a pozostałe 9 drogi, formy lub sposobu podania.

### Jakość dowodów i siła rekomendacji

W tabeli 2. przedstawiono liczebność zaleceń według jakości dowodów (LoE) i siły zalecenia (GoR).

Czternaście procedur pozarejestryjnych (16%) uzyskało siłę rekomendacji A („zalecane”), w tym 8, dla których LoE oceniono jako I. Jedno zalecenie (midazolam w sedacji paliatywnej) uzyskało siłę zalecenia A, pomimo danych wyłącznie z badań retrospektywnych. Na podstawie zebranych dowodów 7 procedur uzyskało rekomendacje negatywne: „raczej niezalecane” (4) lub „zdecydowanie niezalecane” (2).

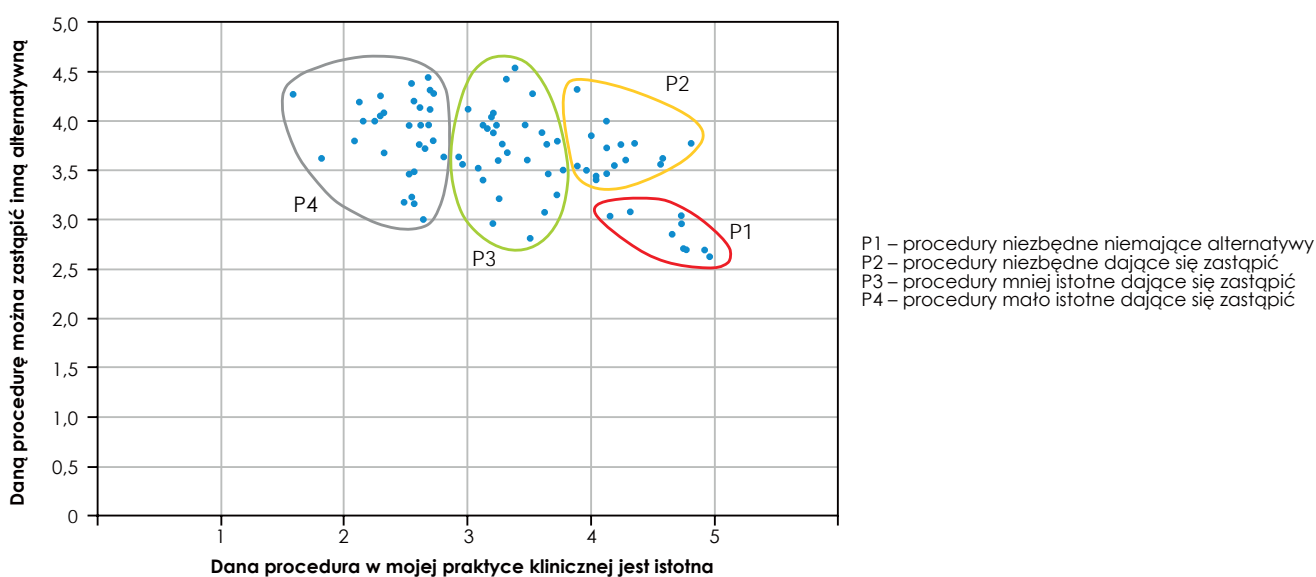
Trzydzieści jeden zaleceń (36%) uzyskało siłę zalecenia B („raczej korzystne”), w tym połowa na podstawie danych z badań z randomizacją, natomiast 33 (38%) siłę zalecenia C („dopuszczalne”), z których 1/3 oparta była na danych z badań z randomizacją.

### Ocena niezbędności procedury

Równolegle do przeglądu piśmiennictwa, oceny jakości dowodów i ustalenia siły zaleceń, procedury poddano ocenie niezbędności w praktyce klinicznej. Oceny procedur dokonało 26 spośród 33 zaproszonych ekspertów, w tym 23 specjalistów medycyny paliatywnej oraz 3 osoby w trakcie szkolenia specja-

**Tabela 2.** Zalecenia według jakości dowodów i siły rekomendacji

		Stopień rekomendacji (GoR)					Razem	Razem %
		A	B	C	D	E		
Jakość dowodów (LoE)	I	8	1				9	10%
	II	5	18	11			34	40%
	III		7	8		1	16	19%
	IV	1	2	2			5	6%
	V		4	13	4	1	22	26%
	<b>Razem</b>	<b>14</b>	<b>32</b>	<b>34</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>86</b>	<b>100%</b>
	<b>Razem %</b>	<b>16%</b>	<b>37%</b>	<b>40%</b>	<b>5%</b>	<b>2%</b>	<b>100%</b>	

**Rycina 1.** Analiza zapotrzebowania na daną procedurę

lizacyjnego. Kobiety stanowiły 53,8% (14 osób). Staż w medycynie paliatywnej wyniósł średnio 19,3 roku (95% CI: 15,8–22,9; zakres 4–39 lat).

Procedura niezbędna to taka, która zdaniem ekspertów jest istotna w praktyce klinicznej i w niewielkim lub żadnym stopniu nie może być zastąpiona innymi, alternatywnymi metodami.

Na rycinie 1. przedstawiono rozkład graficzny procedur w zależności od stopnia istotności procedury w praktyce oraz stopnia możliwości zastąpienia procedurami alternatywnymi.

W wyniku analizy oceny zapotrzebowania na dane procedury dokonano podziału na 4 kategorie:

- P1 – procedury niezbędne, niemające alternatywy,
- P2 – procedury niezbędne, dające się zastąpić,
- P3 – procedury mniej istotne, dające się zastąpić,
- P4 – procedury mało istotne, dające się zastąpić.

W kategorii P1 znalazło się 9 procedur o najwyższej średniej ocenie istotności w praktyce lekarskiej oraz najniższym stopniu możliwości zastąpienia innymi procedurami. W pozostałych kategoriach procedury oceniono w mniejszym lub większym

stopniu jako dające się zastąpić, przy czym 17 zakwalifikowano do grupy niezbędnych (P2) oraz po 30 do mniej istotnych (P3) i mało istotnych (P4).

W tabeli 3. zestawiono wyniki wszystkich analiz.

## Częstość i bezpieczeństwo PZL

Eksperci, odnosząc się do przedstawionych im procedur pozarejestacyjnych, wskazali, że stosowali którąkolwiek z nich w dwóch trzecich przypadków, przy czym często i bardzo często w 37,1% (ryc. 2.).

Większość procedur pozarejestacyjnych zdaniem respondentów jest bezpieczna. Jedynie 5,3% wypowiedzi wyrażało przekonanie o szkodliwości ocenianych procedur. Jako bardzo bezpieczne oceniono 26,9% procedur, zaś 31,8% jako bezpieczne.

Częstość stosowania procedury pozarejestacyjnej jest silnie dodatnio skorelowana z oceną jej istotności w praktyce klinicznej ( $r = 0,77, p < 0,05$ ), z oceną jej bezpieczeństwa ( $r = 0,58, p < 0,05$ ) oraz ujemnie ze stopniem możliwości jej zastąpienia innymi metodami ( $r = -0,26, p < 0,05$ ) (tab. 4.).

Tabela 3. Zestawienie procedur pozarejestryjnych w podziale na obszary zastosowań

Nazwa polska	Nazwa angielska	Wskazanie pozarejestryjne	Zalecenie	Kategoria potrzeby	Siła zalecenia	Jakość danych
<b>Ból</b>						
deksametazon	dexamethasone	ból	krótkotrwałe stosowanie deksametazonu jest skuteczną metodą wspomagania leczenia bólu u chorych z nowotworem, szczególnie w zespołach ucisku nerwów	P1	B	II
morfina	morphine	ból	morfina w żelu 0,2% podana miejscowo na owrzodzenie śluzówki oraz maści 0,2% na owrzodzenie skóry jest skuteczna w łagodzeniu bólu	P2	B	II
wenlafaksyna	venlafaxine	ból neuropatyczny	wenlafaksyna jest skuteczna w bólu neuropatycznym o różnej etiologii	P2	B	II
duloksetyna	duloxetine	ból neuropatyczny	duloksetyna jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego o różnej etiologii	P3	A	I
tolperyzon	tolperisone	ból związany ze spastycznością mięśni	tolperyzon skutecznie redukuje ból mięśniowo-powięziowy ze spastycznością	P3	A	I
ketamina	ketamine	ból niedokrwienny	dodanie ketaminy do terapii opioidami może być rozważane w leczeniu bólu związanego z krytycznym niedokrwieniem kończyn	P3	C	II
ketamina	ketamine	ból neuropatyczny	ketamina może być rozważana w wybranych przypadkach bólu neuropatycznego opornego na zastosowane opioidy	P3	C	V
lidokaina	lidocaine	ból	lidokaina we wlewie dożylnym lub podskórnym może łagodzić ból oporny na leczenie opioidami	P3	C	III
prednizon	prednizone	ból	krótkotrwałe stosowanie prednizonu może wspomagać leczenie bólu u chorych z nowotworem	P3	C	II
siarczan magnezu	magnesium sulfate	ból	siarczan magnezu podany dożylnie lub podskórnym może być skuteczny w bólu pooperacyjnym i zespołach bólu neuropatycznego	P3	C	III
amitryptylina	amitriptyline	ból neuropatyczny	amitryptylina w dawce $\leq 75$ mg może być stosowana w leczeniu bólu neuropatycznego	P4	A	I
klomipramina	clomipramine	ból neuropatyczny	klomipramina jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu bólu neuropatycznego	P4	A	I
kalcytonina	calcitonin	ból kostny	kalcytonina jest skuteczna w leczeniu ostrego bólu związanego ze złamaniem kompresyjnym kręgow	P4	B	I
ketamina	ketamine	ból śluzówki jamy ustnej	ketamina stosowana w roztworze 20 mg/5 ml do płukania jamy ustnej może być skuteczna w łagodzeniu bólu związanego z ciężkim zapaleniem śluzówki	P4	B	III
cholekalcyferol	cholecalciferol	ból	witamina D może korzystnie wpływać na zmniejszenie dawek opioidów u chorych w opiece paliatywnej	P4	C	III
fentanyl	fentanyl	ból	fentanyl do iniekcji podany podjęzykowo w małej dawce ( $\leq 100$ $\mu$ g) może być rozważany jako bezpieczne i skuteczne leczenie zaostrzenia bólu	P4	C	V
mirtazapina	mirtazapine	ból	mirtazapina może być skuteczna w bólu związanym z fibromialgią	P4	C	II
mianseryna	mianserin	ból	brak jest przekonujących dowodów pozwalających na zalecenie mianseryny w leczeniu bólu	P4	D	V

Tabela 3. Cd.

Nazwa polska	Nazwa angielska	Wskazanie pozarejestryjne	Zalecenie	Kategoria potrzeby	Siła zalecenia	Jakość danych
<b>Układ oddechowy</b>						
morfina	morphine	duszność	morfina podana doustnie lub podskórną jest skuteczna w leczeniu duszności	P1	A	II
deksametazon	dexamethasone	duszność	deksametazon może skutecznie wspomagać leczenie duszności opornej na inną terapię	P1	C	II
morfina	morphine	kaszel	morfina w formie tabletek o powolnym uwalnianiu w dawce 5–10 mg 2 razy dziennie	P2	B	II
dihydrokodeina	dihydrocodeine	kaszel	dihydrokodeina może być skuteczna w leczeniu kaszlu związanego z nowotworem	P2	C	II
lorazepam	lorazepam	duszność/kaszel	brak przekonujących dowodów na skuteczność lorazepamu w leczeniu duszności i kaszlu	P3	D	V
hioscyna	hyoscine	głośny oddech (oddech chrapliwy)	hioscyna nie przynosi korzyści w leczeniu głośnego oddechu związanego z zaleganiem wydzieliny w drogach oddechowych u osób umierających	P3	E	III
dihydrokodeina	dihydrocodeine	duszność	dihydrokodeina łagodzi duszność związaną z niewydolnością krążenia lub obturacją dróg oddechowych	P4	B	II
fentanyl	fentanyl	duszność	fentanyl podany przezszluzówkowo, podskórną lub w nebulizacji jest skuteczny w leczeniu duszności epizodycznej oraz w zapobieganiu duszności wysiłkowej u chorych z nowotworem lub POChP	P4	B	II
furosemid	furosemide	duszność	furosemid do iniekcji stosowany w nebulizacji łagodzi duszność	P4	B	II
mirtazapina	mirtazapine	duszność	mirtazapina może być skuteczna w leczeniu duszności	P4	C	V
ketamina	ketamine	duszność	brak jest przekonujących dowodów, aby korzyści z zastosowania ketaminy w duszności przeważały nad działaniami niepożądanymi	P4	E	V
<b>Układ pokarmowy</b>						
deksametazon	dexamethasone	nudności i wymioty	deksametazon jest skuteczny w zapobieganiu oraz leczeniu nudności i wymiotów, szczególnie związanych z chemioterapią, u chorych z niedrożnością przewodu pokarmowego i w zespole wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego	P1	A	I
baklofen	baclofen	czkawka	baklofen łagodzi uporczywą czkawkę w schorzeniach neurologicznych	P2	A	II
metoklopramid	metoclopramide	czkawka	metoklopramid jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu uporczywej czkawki o etiologii obwodowej	P2	A	II
haloperidol	haloperidol	nudności i wymioty	haloperidol może być skuteczny w łagodzeniu nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej	P2	B	III
hioscyna	hyoscine	nudności i wymioty	hioscyna jest skuteczna w leczeniu i zapobieganiu nudności i wymiotów u chorych z nowotworem, w tym w przebiegu niedrożności przewodu pokarmowego	P2	B	II
lewomepromazyna	levomepromazine	nudności i wymioty	lewomepromazyna może być skuteczna w leczeniu nudności i wymiotów o różnej etiologii	P2	B	III
metoklopramid	metoclopramide	gastropareza	metoklopramid jest skuteczny w leczeniu gastroparezy z uwzględnieniem ryzyka dyskinez w przypadku jego długotrwałego stosowania	P2	B	II

Tabela 3. Cd.

Nazwa polska	Nazwa angielska	Wskazanie pozarejestracyjne	Zalecenie	Kategoria potrzeby	Siła zalecenia	Jakość danych
ondansetron	ondansetron	nudności i wymioty	ondansetron może być skuteczny w leczeniu nudności i wymiotów o etiologii innej niż wywołana chemio- lub radioterapią	P2	C	II
olanzapina	olanzapine	nudności i wymioty	olanzapina jest skuteczna w leczeniu oraz zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z nowotworem	P3	A	I
oktreotyd	octreotide	biegunka	oktreotyd jest skuteczny w opornej na loperamid bieguncie związanej z chemioterapią, wywołanej nadmiernym wydzielaniem enzymów (VIP-oma) oraz w zespole krótkiego jelita (np. po resekcji jelita grubego)	P3	B	IV
pilocarpina	pilocarpine	kserostomia	pilocarpina w postaci kropli do oczu podana doustnie może łagodzić objawy suchości jamy ustnej	P3	B	III
itopryd	itopride	zaparcie	itopryd może zwiększać skuteczność prewencji i leczenia zaparcia, także wywołanego opioidami	P3	C	III
mannitol 20%	mannitol 20%	zaparcie	dopuszczalne jest doustne podawanie mannitolu w leczeniu zaparcia	P3	C	II
oktreotyd	octreotide	niedrożność przewodu pokarmowego	oktreotyd może łagodzić objawy niedrożności przewodu pokarmowego, zwłaszcza w połączeniu ze steroidem lub metoklopramidem	P3	C	IV
atropina	atropine sulphate	ślinotok	atropina w formie kropli do oczu podawana podjęzykowo zmniejsza ślinotok polekowy oraz związany z zaawansowaną chorobą	P4	B	II
ranitydyna	ranitidine	niedrożność przewodu pokarmowego	ranitydyna w iniekcji podskórnej może być rozważana w celu łagodzenia objawów wysokiej niedrożności przewodu pokarmowego spowodowanej nowotworem poprzez zmniejszenie wydzielania żółtkowego	P4	C	V
<b>Zaburzenia psychiczne i neurologiczne</b>						
trazodon	trazodone	bezsenność	trazodon jest skuteczny w leczeniu bezsenności	P2	A	I
kwetiapina	quetiapine	delirium	kwetiapina jest skuteczna w leczeniu delirium	P3	B	II
mianseryna	mianserin	bezsenność	mianseryna może być skuteczna w krótkotrwałym leczeniu zaburzeń snu	P3	B	IV
mirtazapina	mirtazapine	bezsenność	mirtazapina jest skuteczna w leczeniu wtórnej bezsenności	P3	B	II
rysperydon	risperidone	lęk z pobudzeniem	rysperydon dodany do innych leków anksjolitycznych zmniejsza natężenie lęku	P3	B	II
hydroksyzyna	hydroxyzine	bezsenność	hydroksyzyna może być skuteczna w leczeniu bezsenności	P3	C	V
walproinian sodu	sodium valproate	lęk z pobudzeniem	walproinian sodu może redukować objawy lęku	P3	C	III
buprenorfina	buprenorphine	depresja	krótkotrwałe stosowanie bardzo niskich (podstawowych) dawek buprenorfiny zmniejsza ryzyko myśli samobójczych	P4	B	II
haloperidol	haloperidol	pląsawica Huntingtona	haloperidol może zmniejszać ruchy mimowolne w pląsawicy Huntingtona	P4	B	V
lamotrygina	lamotrigine	stabilizator nastroju	lamotrygina jest skuteczna jako stabilizator nastroju	P4	B	II
olanzapina	olanzapina	pląsawica Huntingtona	olanzapina może łagodzić objawy motoryczne w chorobie Huntingtona	P4	B	III



Tabela 3. Cd.

Nazwa polska	Nazwa angielska	Wskazanie pozarejestryjne	Zalecenie	Kategoria potrzeby	Siła zalecenia	Jakość danych
ketamina	ketamine	depresja	ketamina może łagodzić objawy depresji już w pierwszym tygodniu stosowania	P4	C	II
tiamina	thiamine	delirium	wysokie dawki tiaminy mogą odwracać objawy encefalopatii niedoborowej w zaawansowanej chorobie nowotworowej	P4	C	V
lewetyracetam	levetiracetam	pobudzenie	dostępne dane nie pozwalają na zalecenie stosowania lewetiracetamu w pobudzeniu	P4	D	V
<b>Świąd</b>						
paroksetyna	paroxetine	świąd	paroksetyna jest skuteczna w przewlekłym świądzie opornym na inne leczenie	P2	A	II
pregabalina	pregabalin	świąd	pregabalina może być skuteczna w świądzie o etiologii neuropatycznej	P2	B	V
buprenorfina	buprenorphine	świąd cholestatyczny	buprenorfina może łagodzić świąd cholestatyczny	P3	B	V
gabapentyna	gabapentin	świąd	gabapentyna może być skuteczna w łagodzeniu świądu mocznicowego opornego na leki przeciwhistaminowe i leczenie miejscowe	P3	B	II
duloksetyna	duloxetine	świąd	duloksetyna może być skuteczna w leczeniu opornego świądu	P3	C	V
fluoksetyna	fluoxetine	świąd	fluoksetyna może być skuteczna w łagodzeniu świądu	P3	C	V
sertralina	sertraline	świąd	sertralina może być skuteczna w świądzie cholestatycznym	P3	C	II
lidokaina	lidocaine	świąd	włew dożylny lidokainy może być skuteczny w świądzie opornym na leczenie	P4	C	V
mianseryna	mianserin	świąd	mianseryna może być skuteczna w leczeniu świądu	P4	C	III
mirtazapina	mirtazapine	świąd	mirtazapina może łagodzić świąd o różnej etiologii, w tym spowodowany przez dooponowe podanie morfiny	P4	C	II
kwask ursodeoksycholowy	ursodeoxycholic acid	świąd cholestatyczny	kwask ursodeoksycholowy jest nieskuteczny w świądzie cholestatycznym	P4	D	V
<b>Inne wskazania</b>						
midazolam	midazolam	sedacja w opiece paliatywnej	midazolam jest lekiem pierwszego wyboru w sedacji paliatywnej	P1	A	IV
deksametazon	dexamethasone	znużenie nowotworowe	deksametazon stosowany krótkotrwale (< 7 dni) powoduje zmniejszenie natężenia znużenia nowotworowego, utrzymujące się nawet do 3 tygodni	P1	B	II
deksametazon	dexamethasone	anoreksja	krótkotrwale stosowanie deksametazonu w dawce $\geq 3$ mg/dobę powoduje poprawę apetytu utrzymującą się przez kilka tygodni	P2	A	II
etamsylat	etamsylate	krwawiące owrzodzenia nowotworowe	etamsylat stosowany miejscowo na owrzodzenia nowotworowe może hamować krwawienie	P2	B	III
kwask traneksamowy	tranexamic acid	krwawienie	rozcieńczony roztwór kwasu traneksamowego podany miejscowo hamuje krwawienie równie skutecznie, jak po podaniu dożylnym	P3	A	I
citalopram	citalopram	znużenie nowotworowe	citalopram może być skuteczny w leczeniu znużenia nowotworowego	P3	C	III
kalcytonina	calcitonin	zespół ucisku rdzenia	kalcytonina może być skuteczna w leczeniu neuropatii związanej z niedawnym uszkodzeniem rdzenia kręgowego	P4	B	V

Tabela 3. Cd.

Nazwa polska	Nazwa angielska	Wskazanie pozarejestrowane	Zalecenie	Kategoria potrzeby	Siła zalecenia	Jakość danych
<b>Pozarejestrowany sposób podania</b>						
buprenorfina	buprenorphine	pozarejestrowany sposób podania	dopuszczalne jest przecięcie plastra matrycowego buprenorfiny	P1	C	V
deksametazon	dexamethasone	pozarejestrowany sposób podania	deksametazon może być stosowany podskórnym w bolusie lub we wlewie ciągłym	P1	C	II
metoklopramid	metoclopramide	pozarejestrowany sposób podania	dopuszczalne jest podskórne podawanie metoklopramidu	P1	C	III
fentanyl	fentanyl	pozarejestrowany sposób podania	dopuszczalne jest przecięcie plastra matrycowego fentanylu	P2	C	V
furosemid	furosemide	pozarejestrowany sposób podania	dopuszczalne jest podskórne podawanie furosemidu w opiece paliatywnej	P3	C	IV
lewomepromazyna	levomepromazine	pozarejestrowany sposób podania	dopuszczalne jest podskórne podawanie lewomepromazyny w dawce równoważnej dożylniej	P3	C	V
ceftriakson	ceftriaxone	pozarejestrowany sposób podania	u chorych w opiece paliatywnej można podawać ceftriakson podskórnym, stosując 1–2 g w wodzie do iniekcji, 0,9% NaCl, 5% glukozy; w bolusie 3,5 ml lub wlewie ciągłym 20 ml w ciągu 15–30 min	P4	B	II
gentamycyna	gentamycine	pozarejestrowany sposób podania	gentamycyna podana jednorazowo w objawach infekcji ostatnich dni życia może być równie skuteczna jak jej stosowanie regularne	P4	B	III
amikacyna	amikacin	pozarejestrowany sposób podania	dopuszczalne jest podskórne podawanie amikacyny w dawce 15 mg/kg/dobę, dostosowanej do stopnia wydolności nerek (50 mg formy dożylniej w 1 ml wody do iniekcji tuż przed podaniem podskórnym)	P4	C	V

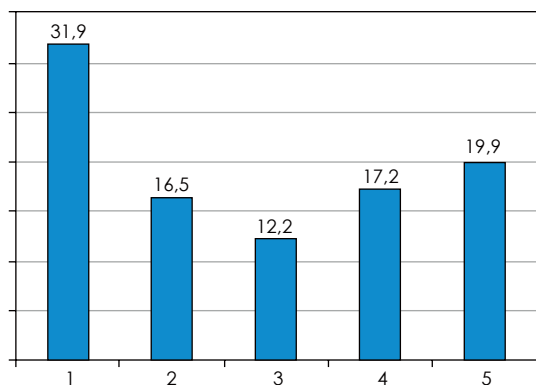
## DYSKUSJA

Zdecydowana większość leków przepisywanych chorym w opiece paliatywnej nie ma silnego umocowania w oparciu na EBM dowodach, głównie ze względu na znaczne ograniczenia rekrutacyjne w tej grupie w dużych projektach badawczych z randomizacją [6]. Istotną barierą w lepszym określaniu wskazań do stosowania podstawowych leków są także ograniczenia finansowe – na badania w opiece paliatywnej i końca życia przeznaczają się jedynie ułamek procenta środków przeznaczanych np. na onkologię [7]. Tymczasem stosowanie leków poza wskazaniami ma rozmaite następstwa, w aspekcie wyrażania zgody na leczenie, refundacji kosztów terapii czy odpowiedzialności zawodowej lekarzy i pielęgniarek.

Przepisywanie leków poza zarejestrowanymi wskazaniami jest zjawiskiem powszechnym. Dla przykładu w podstawowej opiece zdrowotnej w Kanadzie częstość takiego postępowania wynosi 11,8% [8], w USA 21% [9], w geriatric w Wielkiej Brytanii sięga natomiast 13,5% recept [10]. W opiece paliatywnej obserwowane odsetki wahają się od 4,5% we Włoszech [11] przez 15,9% w Hiszpanii i w Wielkiej

Brytanii [12, 13] do nawet 35% w USA [14]. W przypadku leków podawanych parenteralnie odsetki te są jeszcze wyższe [15], przekraczając niekiedy 85% [11] i obejmują także szeroko stosowane infuzje z mieszanin leków w jednej strzykawce [16]. Niestety, najpewniej większość procedur pozarejestrowanych nie opiera się na wiarygodnych badaniach zgodnych z EBM, a jedynie na osobistym doświadczeniu i przekonaniach zlecającego [8].

Badania dotyczące jakości i częstości stosowania leczenia farmakologicznego w opiece paliatywnej (głównie analgetyków, leków przeciwzaparcyjnych, anksjolityków i neuroleptyków) są nieliczne [17]. Podawane przez lekarzy informacje o lekach przepisywanych poza wskazaniami nie zawsze są przejrzyste i odpowiednio dokumentowane [18]. W jednym z badań 75% niemieckich lekarzy [19] świadomie wykorzystuje preparaty bez udokumentowania w EBM i stosuje je poza wskazaniami, kierując się głównie własnym doświadczeniem klinicznym. W Wielkiej Brytanii zgodę na wykorzystanie leków poza wskazaniami uzyskiwało mniej niż 5% konsultantów medycyny paliatywnej [20]. Do wyjątków jednak należą ośrodki opieki paliatywnej, w których istnieją opracowane wewnętrzne zalecenia dotyczą-



**Rycina 2.** Częstość stosowania procedur pozarejestacyjnych (w %) (odpowiedź na pytanie „Daną procedurę stosuję często” w skali Likerta)

ce stosowania leków poza wskazaniami [21]. W niniejszym badaniu spośród procedur pozarejestacyjnych blisko 40% jest stosowanych często i bardzo często przez oceniających ekspertów.

W istocie pozarejestacyjne zastosowanie leków w zasadniczy sposób odnosi się do mechanizmów działania poszczególnych substancji aktywnych. Często jest też poparte wieloletnim doświadczeniem wskazującym na skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo [11]. Dla zachowania bezpieczeństwa przed podjęciem decyzji o leczeniu konieczne jest jednak w takich przypadkach szczególnie wnikliwe wyważenie możliwych korzyści i potencjalnego ryzyka. Jeżeli niemożliwe było dokonanie wszechstronnej analizy potencjalnego ryzyka [22] rozważanych procedur na podstawie dostępnej literatury, oparto się na opinii ekspertów wskazujących na stopień bezpieczeństwa w praktyce klinicznej i zaleceniu nadawano wartość siły C. Wobec braku możliwości rozszerzenia wskazań dla wielu podstawowych leków w opiece paliatywnej, stosowanych w praktyce od lat, istnieje pilna potrzeba opracowania rekomendacji obejmujących leczenie poza wskazaniami o udokumentowanym zgodnie z EBM zastosowaniu oraz ich regularnego uaktualniania [19]. Przedstawiona w pracy lista procedur pozarejestacyjnych stanowi według najlepszej wiedzy autorów pierwszą w Polsce próbę wyselekcjonowania i oceny tych procedur opartych na EBM. Sposób wprowadzania

tych rekomendacji może się różnić w poszczególnych krajach. Punktem wyjścia w poszukiwaniu procedur mogą być te opisane w podstawowym podręczniku terapii objawowej (np. w Niemczech [23]) lub też, jak w niniejszej publikacji, receptariusze hospicjów i przykłady zastosowań z praktyki klinicznej. Zidentyfikowane możliwe procedury poddano krytycznej ocenie pod kątem opisanej w literaturze skuteczności, a wybrane w ten sposób oceniono w gronie ekspertów pod kątem istniejącej alternatywy i użyteczności klinicznej [22]. Dziewięć procedur pozarejestacyjnych określono jako niezbędne w praktyce opieki paliatywnej i niemające alternatywy, z których 5 dotyczy deksametazonu (m.in. powszechne zastosowanie w bólu spowodowanym zespołami uciskowymi). Zastosowanie morfiny w duszności, opisywane jako postępowanie z wyboru, również jest procedurą pozarejestacyjną. Wydaje się zasadne, aby tego typu wskazania zostały właściwie usankcjonowane prawnie w celu zwiększenia bezpieczeństwa prawnego lekarzy.

Od lat zwraca się uwagę, aby rekomendacje towarzystw naukowych były uwzględniane w procesie legalizacji stosowania poszczególnych preparatów (często z powodzeniem stosowanych od lat i mających udokumentowanie w badaniach naukowych) w wybranych grupach pacjentów [24]. Wyniki niniejszego przeglądu wskazują, że analiza publikacji naukowych pozwala na stratyfikację siły zaleceń z określeniem silnych rekomendacji pozytywnych (14 analizowanych procedur) oraz negatywnych (7 procedur). Na podstawie analizy oceny eksperckiej możliwe było także wyodrębnienie tych zastosowań pozarejestacyjnych, które nie tylko zostały uznane za niezbędne, ale także te niemające alternatywy terapeutycznej. Silne zalecenia dotyczą przede wszystkim kilku podstawowych leków, stosowanych od lat z powodzeniem w opiece paliatywnej (morfina, midazolam, deksametazon czy metoklopramid), dla których uzyskane wyniki powinny być impulsem do uruchomienia procesu poszerzania zakresu wskazań [24]. Większość często stosowanych (a zarazem istotnych z punktu widzenia lekarza) preparatów poza wskazaniami oceniono jako bezpieczne, wzmacniając opisane rekomendacje.

**Tabela 4.** Korelacja Spearmana ocen ekspertów PZL ( $p < 0,05$ )

	Daną procedurę stosuję często	Dana procedura w mojej praktyce klinicznej jest istotna	Daną procedurę można zastąpić inną alternatywną	Dana procedura jest bezpieczna
Daną procedurę stosuję często		0,77	-0,26	0,58
Dana procedura w mojej praktyce klinicznej jest istotna			-0,24	0,58
Daną procedurę można zastąpić alternatywną				-0,12
Dana procedura jest bezpieczna				

## Ograniczenia

Rozmiar przeglądu dostępnej literatury był znaczny, a proces wielomiesięczny. Możliwe więc, że w tym czasie pojawiły się nowe doniesienia kliniczne, nieuwzględnione przez autorów. Prawdopodobnie nie zidentyfikowano także wszystkich zastosowań pozarejestacyjnych wymagających analizy. Wobec powyższego zaplanowano cykliczną aktualizację niniejszego zestawienia. Omówienie wyników zastosowania pozarejestacyjnego w poszczególnych obszarach tematycznych wymaga odrębnych publikacji, zgodnie z założeniami projektu.

## WNIOSKI

Podsumowując – niniejsze badanie jest pierwszą próbą oceny zjawiska pozarejestacyjnego zastosowania leków w opiece paliatywnej w Polsce. W odróżnieniu od innych doniesień, projekt ten nie ograniczył się jedynie do opisu zjawiska, ale jego celem było stworzenie praktycznego zestawienia procedur pozarejestacyjnych ze wskazaniem siły zalecenia i kategorii potrzeby. Rozdźwięk pomiędzy praktyką kliniczną, skąpą ilością danych klinicznych a dokumentami rejestracyjnymi wskazuje na konieczność regulacji prawnej stosowania *off-label* oraz cyklicznej aktualizacji wiedzy w tym aspekcie.

## PODZIĘKOWANIE

Autorzy dziękują ekspertom, którzy uczestniczyli w ocenie procedur pozarejestacyjnych w opiece paliatywnej: dr Izabeli Bętkowskiej, dr n. med. Izabeli Bronikowskiej, dr hab. Aleksandrze Ciałkowskiej-Rysz, dr n. med. Iwonie Filipczak-Bryniarskiej, dr n. med. Pawłowi Grabowskiemu, dr. George Haddob, dr. Konradowi Komar-Czapskiemu, dr hab. Aleksandrze Kotlińskiej-Lemieszek, dr n. med. Wojciechowi Leśniakowi, dr n. med. Olafowi Lubasowi, dr n. med. Annie Orońskiej, dr. Arturowi Pakoszowi, dr n. med. Tatianie Pietrzyńskiej, dr Wiesławie Pokropskiej, dr n. med. Jadwidze Pyszkowskiej, dr. Jackowi Struzikowi, dr. Leszkowi Strzeleckiemu, dr Bożenie Tomik, dr n. med. Annie Zasowskiej-Nowak, dr n. med. Katarzynie Żułtak-Bączkowskiej.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

1. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.
2. European Medicines Agency. Dostępne na: <https://www.ema.europa.eu/en>.
3. Gupta S, Nayak R. Off-label use of medicine: perspective of physicians, patients, Pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacother* 2014; 5: 88.
4. Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6: 7-83.
5. ESMO Guidelines Committee. SOPs/Instructions for authors and templates for standard ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores 2020.
6. Jordhoy MS, Kaasa S, Fayers P i wsp. Challenges in palliative care research; recruitment, attrition and compliance: Experience from a randomized controlled trial. *Palliat Med* 1999; 13: 299-310.
7. Higginson IJ. Research challenges in palliative and end of life care. *BMJ Support Palliat Care* 2016; 6: 3-4.
8. Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE i wsp. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch Intern Med* 2012; 172: 781-788.
9. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1021-1026.
10. Hames A, Wynne HA. Unlicensed and off-label drug use in elderly people. *Age Ageing* 2001; 30: 530-1.
11. Toscani F, Di Giulio P, Campi R i wsp. Off-Label Prescriptions in Italian Hospices: A National Survey. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 365-371.
12. Oliete Ramírez E, Rubio Gomis E, Martínez Mir I. Off-Label prescriptions in palliative care patients at home care unit\*. *Clin Ther* 2015; 37: e144.
13. Atkinson C, Kirkham S. Unlicensed uses for medication in a palliative care unit – correction. *Palliat Med* 1999; 13: 354.
14. Kwon JH, Kim MJ, Bruera S i wsp. Off-label medication use in the inpatient palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 2017; 54: 46-54.
15. Masman AD, van Dijk M, Tibboel D i wsp. Medication use during end-of-life care in a palliative care centre. *Int J Clin Pharm* 2015; 37: 767-775.
16. Velutti L, Pavesi C, Lopane D i wsp. Off-label drug use in home palliative care: A non-evidence-based established practice. *J Clin Oncol* 2017; 35: 225.
17. Krzyżaniak N, Pawłowska I, Kuźbicka K. An overview of the use of drugs in palliative care settings worldwide. *Palliat Med Pract* 2019; 13: 134-141.
18. Culshaw J, Kendall D, Wilcock A. Off-label prescribing in palliative care: A survey of independent prescribers. *Palliat Med* 2013; 27: 314-319.
19. Hagemann V, Bausewein C, Rémi C. Off-label-prescriptions in daily clinical practice—a cross-sectional national survey of palliative medicine physicians. *Prog. Palliat. Care* 2019; 27: 154-159.
20. Pavis H, Wilcock A. Prescribing of drugs for use outside their licence in palliative care: survey of specialists in the United Kingdom. *BMJ* 2001; 323: 484-5.
21. Hagemann V, Bausewein C, Remi C. Drug use beyond the licence in palliative care: A systematic review and narrative synthesis. *Palliat Med* 2019; 33: 650-652.
22. Verhagen CAHHVM, Niezink AGH, Engels YY i wsp. Off-label use of drugs in pain medicine and palliative care: An algorithm for the assessment of its safe and legal prescription. *Pain Pract* 2008; 8: 157-63.
23. Remi C, Weingärtner K, Hagemann V i wsp. Guide for recommendations on specific drug-related off-label treatment in palliative care: A Group Delphi process. doi: 10.21203/rs.2.17086/v1.
24. Boos J. Off label use – label of use? *Ann Oncol* 2003; 14: 1-5.