

**LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B (ICD-10 B 18.1)**

| <b>ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO</b>   |  |   |
|--|--|---|
| <b>ŚWIADCZENIOBIORCY</b>   | <b>SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE</b>  | <b>BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU</b>   |
| 1  | 2  | 3   |
| <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1.1. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 lat, chorzy na przewlekle wirusowe zapalenie wątroby typu B, charakteryzujący się obecnością HBV DNA w surowicy oraz antygenu HBs przez czas dłuższy niż 6 miesięcy oraz spełniający dwa spośród trzech poniższych kryteriów:</p> <p>1) poziom wirerii HBV DNA powyżej 2000 IU/mL dla osób HBe (-) i powyżej 20 000 IU/mL dla osób HBe (+);</p> <p>2) aktywność AIAT przekraczająca górną granicę normy w co najmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie nie krótszym niż trzy miesiące i nie dłuższym niż 12 miesięcy;</p> <p>3) zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby. W uzasadnionych przypadkach (marskość wątroby z nadciśnieniem wrotnym, hipersplenizm, żylaki przełyku, naczyniakowatość, hemofilia) po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego, w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględniać nieinwazyjne metody badania o potwierdzonej naukowo wiarygodności diagnostycznej: a) badanie elastograficzne, fibroskan, b) badanie metodą fibrotest.</p> <p>1.2. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy z marskością wątroby oraz z wykrywalnym HBV DNA niezależnie od poziomu transaminaz (świadczeniobiorcy z niewyrównaną marskością wątroby są leczeni w trybie pilnym, z zastrzeżeniem ust. 4 pkt 1).</p> <p>1.3. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy oczekujący na przeszczep narządowy niezależnie od poziomu wirerii HBV DNA i stwierdzonego poziomu aktywności AIAT.</p> | <p><b>1. Interferony:</b></p> <p>1) interferon pegylowany alfa-2a:</p> <p>a) 90 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań,</p> <p>b) 135 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań,</p> <p>c) 180 µg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań;</p> <p>2) interferon rekombinowany alfa-2a:</p> <p>a) ampułkostrzykawki zawierające 3 mln j.m./0,5 ml,</p> <p>b) ampułkostrzykawki zawierające 6 mln j.m./0,5 ml,</p> <p>c) ampułkostrzykawki zawierające 9 mln j.m./0,5 ml;</p> <p>3) interferon rekombinowany alfa-2b - wielodawkowy automatyczny dozownik po 18 MIU, 30 MIU lub 60 MIU, zawierający 1,2 ml roztworu o stężeniu 15 mln j.m./ml (6 dawek po 3 mln j.m.) lub 25 mln j.m./ml (6 dawek po 5 mln j.m.), lub 50 mln j.m./ml (6 dawek po 10 mln j.m.);</p> <p>4) naturalny interferon leukocytarny:</p> <p>a) ampułki po 3 000 000 j.m.,</p> <p>b) ampułki po 6 000 000 j.m.</p> <p>Interferony dawkuje się zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych. Redukcja dawki możliwa jest zgodnie z wytycznymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Czas leczenia interferonami nie może przekroczyć 48 tygodni.</p> | <p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonem</b></p> <p>1) poziom wirerii HBV DNA;</p> <p>2) oznaczenie antygenu HBs;</p> <p>3) oznaczenie antygenu HBe;</p> <p>4) oznaczenie przeciwciał anti-HBe;</p> <p>5) oznaczenie przeciwciał anti-HCV;</p> <p>6) oznaczenie przeciwciał anti-HIV;</p> <p>7) morfologia krwi;</p> <p>8) oznaczenie poziomu ALT;</p> <p>9) proteinogram;</p> <p>10) oznaczenie poziomu glukozy;</p> <p>11) czas lub wskaźnik protrombinowy;</p> <p>12) oznaczenie autoprzeciwciał;</p> <p>13) oznaczenie poziomu TSH;</p> <p>14) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3;</p> <p>15) oznaczenie stężenia mocznika i kreatyniny;</p> <p>16) USG jamy brzusznej;</p> <p>17) biopsja wątroby – w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji;</p> <p>18) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.</p> <p><b>2. Monitorowanie leczenia interferonem</b></p> <p>1) w dniu rozpoczęcia terapii:</p> <p>a) morfologia krwi,</p> <p>b) oznaczenie poziomu ALT,</p> <p>c) czas lub wskaźnik protrombinowy,</p> <p>d) oznaczenie stężenia kreatyniny,</p> <p>e) oznaczenie poziomu AFP;</p> |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <p>2. U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 18 lat stosuje się wyłącznie interferon rekombinowany alfa-2b.</p> <p>3. Lekiem pierwszego rzutu w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B dotychczas nieleczonych są interferony stosowane w monoterapii, o ile nie ma przeciwwskazań do ich podania. Preferowanym interferonem ze względu na wyniki leczenia jest interferon pegylowany alfa-2a, a pozostałe interferony bierze się pod uwagę tylko w szczególnych sytuacjach, podanych w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.</p> <p><b>4. Choroby lub stany wykluczające stosowanie interferonów</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) niewyrównana marskość wątroby;</li> <li>2) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa;</li> <li>3) niewyrównana cukrzyca insulinozależna;</li> <li>4) choroby o podłożu autoimmunologicznym, z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM-1);</li> <li>5) niewyrównana nadczynność tarczycy;</li> <li>6) retinopatia (po konsultacji okulisty);</li> <li>7) padaczka (po konsultacji neurologicznej);</li> <li>8) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;</li> <li>9) ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>10) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej);</li> <li>11) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej);</li> <li>12) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.</li> </ol> <p><b>5. Kryteria wyłączenia z leczenia interferonem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia definiowanej jako zmniejszenie poziomu wirerii HBV DNA o co najmniej 1 log<sub>10</sub>;</li> <li>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości lub nietolerancji na substancję czynną lub pomocniczą;</li> <li>3) choroby lub stany wymienione w ust. 4 ujawnione w trakcie leczenia interferonem.</li> </ol> | <p><b>2. Analogi nukleozydowe lub nukleotydydowe</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) lamiwudyna:<br/>- tabletki po 100 mg - raz dziennie 1 tabletka;</li> <li>2) entekawir:<br/>a) tabletki po 0,5 mg - raz dziennie 1 tabletka u osób uprzednio nieleczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi,<br/>b) tabletki po 1,0 mg - raz dziennie 1 tabletka u osób uprzednio leczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydydowymi;</li> <li>3) adefowir:<br/>- tabletki po 10,0 mg - raz dziennie 1 tabletka;</li> <li>4) tenofowir:<br/>- tabletki po 245 mg - raz dziennie 1 tabletka.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>2) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 tygodniu:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologia krwi,</li> <li>b) oznaczenie poziomu ALT;</li> </ol> </li> <li>3) w 4, 12, 24, 48 tygodniu - oznaczenie stężenia kreatyniny;</li> <li>4) w 12 tygodniu:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) poziom wirerii HBV DNA,</li> <li>b) oznaczenie antygeny HBsAg;</li> </ol> </li> <li>5) w 24, 48 tygodniu:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie antygeny HBsAg,</li> <li>b) oznaczenie antygeny HBeAg,</li> <li>c) oznaczenie przeciwciał anti-HBe,</li> <li>d) poziom wirerii HBV DNA;</li> </ol> </li> <li>6) w 12, 24, 36, 48 tygodniu:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie poziomu TSH,</li> <li>b) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3;</li> </ol> </li> <li>7) w 48 tygodniu:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) proteinogram,</li> <li>b) czas lub wskaźnik protrombinowy,</li> <li>c) oznaczenie poziomu AFP,</li> <li>d) USG jamy brzusznej.</li> </ol> </li> </ol> <p><b>3. Badania przy kwalifikacji do leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydydów</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) poziom wirerii HBV DNA;</li> <li>2) oznaczenie antygeny HBe;</li> <li>3) oznaczenie przeciwciał anti-HBe;</li> <li>4) wirogram (lekooporność);</li> <li>5) morfologia krwi;</li> <li>6) oznaczenie poziomu ALT;</li> <li>7) proteinogram;</li> <li>8) czas lub wskaźnik protrombinowy;</li> <li>9) oznaczenie stężenia kreatyniny;</li> <li>10) USG jamy brzusznej;</li> <li>11) biopsja wątroby -<br/>w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji.</li> </ol> |
|--|---|--|

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>6.1. W przypadkach niemożności zastosowania interferonów lub ich nieskuteczności należy rozważyć stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydowych.</p> <p>6.2. U pacjentów HBeAg (-) leczenie należy rozpocząć od entekawiru albo tenofowiru albo lamiwudyny, a u osób HBeAg (+) leczenie należy rozpocząć od adefowiru albo entekawiru albo tenofowiru.</p> <p>6.3. Po pierwszych 12 tygodniach leczenia analogami nukleozydowymi lub nukleotydowymi należy ocenić ich skuteczność. Dla kontynuacji leczenia określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym konieczne jest obniżenie początkowych wartości wirerii HBV DNA co najmniej o 1 log<sub>10</sub>.</p> <p>6.4. W uzasadnionych przypadkach leczenie określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym może być kontynuowane do 24 tygodnia, do ponownej oceny skuteczności, zgodnie z ust. 6.5. W innych przypadkach należy zmienić lek po uzyskaniu wyniku lekooporności i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia.</p> <p>6.5. Po 24 tygodniach terapii należy ponownie ocenić jej skuteczność poprzez ilościowe oznaczenie poziomu wirerii HBV DNA. W wypadku niewykrywalnego HBV DNA leczenie należy kontynuować do osiągnięcia punktu końcowego leczenia. W innym wypadku należy rozważyć zmianę leku po uzyskaniu wyniku wirogramu i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia, stosując monoterapię jednym z leków opisanym w programie.</p> <p>6.6. U świadczeniobiorców HBeAg (-), uprzednio nieleczonych, poddanych terapii lamiwudyną, u których stwierdza się spadek wirerii HBV DNA w 24 tygodniu powyżej 1 log<sub>10</sub> można kontynuować podawanie leku do osiągnięcia niewykrywalnego HBV DNA w 48 tygodniu.</p> <p>7 W uzasadnionych przypadkach, zwłaszcza po wyczerpaniu opcji terapeutycznych lub nieuzyskaniu nieoznaczalnej wirerii HBV DNA należy rozważyć leczenie interferonem.</p> <p>Ponadto w przypadkach stwierdzenia oporności na leki stosowane w monoterapii, wyczerpaniu opcji terapeutycznych i nieuzyskaniu nieoznaczalnej wirerii HBV DNA należy rozważyć wdrożenie terapii skojarzonej analogiem nukleotydowym i nukleozydowym,</p> |  | <p><b>4. Monitorowanie leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydów</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) w dniu rozpoczęcia terapii:<ol style="list-style-type: none"><li>a) morfologia krwi,</li><li>b) oznaczenie poziomu ALT,</li><li>c) czas lub wskaźnik protrombinowy,</li><li>d) oznaczenie stężenia kreatyniny,</li><li>e) oznaczenie poziomu AFP;</li></ol></li><li>2) w 4, 12, 24, 48 tygodniu:<ol style="list-style-type: none"><li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny,</li><li>b) morfologia krwi,</li><li>c) oznaczenie poziomu ALT;</li></ol></li><li>3) w 12 tygodniu - poziom wirerii HBV DNA;</li><li>4) w 24 i następnie co 24 tygodnie:<ol style="list-style-type: none"><li>a) oznaczenie antygeny HBsAg,</li><li>b) oznaczenie antygeny HBeAg,</li><li>c) oznaczenie przeciwciał anty-HBe,</li><li>d) poziom wirerii HBV DNA,</li><li>e) oznaczenie lekooporności przy jej podejrzeniu;</li></ol></li><li>5) w 48 tygodniu i następnie co 48 tygodni:<ol style="list-style-type: none"><li>a) czas lub wskaźnik protrombinowy,</li><li>b) proteinogram,</li><li>c) oznaczenie poziomu AFP,</li><li>d) USG jamy brzusznej.</li></ol></li></ol> |
|--|--|---|

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>po uzyskaniu zgody konsultanta wojewódzkiego i krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.</p> <p><b>8. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>8.1. Leczenie można zakończyć u osób leczonych dłużej niż rok, po stwierdzeniu:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) serokonwersji w układzie "s" lub</li><li>2) dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesięcy.</li></ol> <p>Badania wykonuje się w medycznym laboratorium diagnostycznym posiadającym odpowiedni certyfikat jakości.</p> <p>8.2. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i po przeszczepach narządowych terapię należy stosować bez ograniczeń czasowych.</p> |  |  |
|---|--|--|