

Nazwa programu:

LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WZW TYPU B lub C

ICD - 10 B 18.1 - przewlekłe zapalenie wątroby typu B

B 18.2 - przewlekłe zapalenie wątroby typu C

Dziedzina medycyny: Choroby zakaźne

I. Cel programu:

1. wydłużenie czasu przeżycia chorych na przewlekłe WZW typu B lub C,
2. zmniejszenie ryzyka rozwoju następstw zakażenia HBV lub HCV, w tym raka pierwotnego wątroby,
3. uzyskanie remisji choroby,
4. poprawa jakości życia.

II. Opis problemu medycznego:

WZW typu B

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (wzw B) jest chorobą zakaźną – najczęstszą z infekcyjnych chorób wątroby na świecie. Wirus HBV przenosi się przez krew i inne płyny ustrojowe, przez bezpośredni kontakt z zakażonym płynem, kontakty seksualne odbywane bez właściwego zabezpieczenia z osobami zakażonymi, dożylnie przyjmowanie substancji odurzających zakażonymi igłami lub strzykawkami. Do zakażenia dziecka może dojść podczas ciąży lub porodu. Prawdopodobieństwo zakażenia wirusem HBV jest 100-krotnie wyższe niż wirusem HIV.

Wykrycie zakażenia HBV może nastąpić w fazie ostrego zapalenia wątroby z typowymi objawami takimi jak: objawy grypopodobne z dominującym uczuciem zmęczenia, osłabieniem łaknienia, bólami brzucha, nudnościami, wymiotami, bólami stawów, żółtaczką. Zakażenie HBV może prowadzić do przewlekłego zapalenia wątroby, o którym należy myśleć zawsze, gdy trwa dłużej niż 6 miesięcy. Przewlekłe zapalenie wątroby typu B (pzw B) charakteryzuje się zmianami martwiczo-zapalnymi stwierdzanymi w obrazie morfologicznym wątroby wywołanymi przetrwałym zakażeniem HBV.

U 8-20% osób po 5 latach trwania przewlekłego zakażenia HBV rozwija się marskość wątroby. Ponadto wszyscy zakażeni HBV są narażeni na wysokie ryzyko rozwoju raka

wątrobowokomórkowego, zarówno ci z marskością wątroby (2,2% chorych rocznie w marskości wyrównanej, do 10 % w nie wyrównanej), jak i bez marskości (0,1% rocznie). Nowotwór ten częściej występuje u chorych powyżej 45 roku życia. Ogółem poważne powikłania (marskość, niewydolność wątroby, rak wątrobowokomórkowy) rozwijają się u 15-40% przewlekle zakażonych HBV. W ciągu 5 lat umiera 14-20% chorych z wyrównaną, a z nie wyrównaną marskością wątroby nawet 80%.

Epidemiologia:

Wzw B to poważny problem globalny – ponad 2 miliardy ludzi na świecie (1 na 3 osoby) są zakażone wirusem HBV. Pomimo istnienia szczepionki około 300-400 mln osób choruje na pzw B, które jest dziesiątą przyczyną zgonów na świecie. W ciągu roku z powodu zakażenia HBV umiera prawie 1,2 mln osób.

Polska należy obecnie do krajów o niskiej zapadalności na zakażenie HBV. Po wprowadzeniu szczepień i upowszechnieniu sprzętu jednorazowego użytku nastąpił znaczący spadek nowych zakażeń. Współczynnik zapadalności na wzw typu B w latach 80-tych wynosił 42-45/100 tys. mieszkańców, pod koniec lat 90-tych spadł do 12,5 /100 tys., a w 2006 roku wynosił 4,44/100 tys. mieszkańców (1693 przypadki). Według danych PZH i Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w populacji polskiej jest 1,5% zakażonych wirusem HBV.

WZW typu C

Przewlekle wirusowe zapalenie wątroby typu C to przewlekła (>6 mies.) choroba wątroby, charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi, wywołana przetrwałym zakażeniem HCV.

Większość zakażeń HCV przebiega bezobjawowo. Do zakażenia dochodzi najczęściej w wyniku zabiegów medycznych. Znaczny procent zakażeń występuje wśród pacjentów dializowanych, pacjentów onkologicznych i hematologicznych. Postacie objawowe, ostre dotyczą tylko około 10% chorych. Okres wylegania wynosi około 50 dni. Wzrost aktywności transaminaz pojawia się po ok. 3-8 tygodnia od zakażenia, natomiast przeciwciała anti-HCV stwierdza się dopiero po kilkunastu tygodniach od zakażenia. Najbardziej miarodajną metodą diagnostyczną jest oznaczenie HCV-RNA. Około 65-85 % osób zakażonych rozwija zakażenie przewlekłe, które przez wiele lat może przebiegać bezobjawowo i wykrywane jest przypadkowo. W przebiegu zakażenia przewlekłego dochodzi nie tylko do uszkodzenia wątroby, ale także innych układów i narządów. Do niekorzystnych zejść zakażenia należy marskość wątroby i rak wątrobowokomórkowy.

Epidemiologia:

Według danych Państwowego Zakładu Higieny i Instytutu Hematologii i Transfuzjologii uznawanych przez WHO, w Polsce zakażenie HCV dotyczy ok. 1,4% populacji, a liczba nowo wykrywanych infekcji zwiększa się z roku na rok. Współczynnik zapadalności (de facto obrazujący

wykrywalność, gdyż ujęte są w nim zarówno zakażenia świeże jak i nabyte w przeszłości) wzrósł z 2,58 w 1997r. do 5,4/100 tys. mieszkańców w 2004 r. Wykrywane infekcje HCV to najczęściej zakażenia nabyte w przeszłości, rzeczywista liczba świeżych zakażeń nie jest znana, gdyż zwykle od początku przebiega skrycie. Dlatego też WZW typu C zwykle jest wykrywane przypadkowo, lub w późnej objawowej (marskość wątroby/pierwotny rak wątroby) fazie zakażenia.

Zakażenie HCV wśród dializowanych szacuje się na około 50% chorych

Oddzielnym problemem jest wysoki odsetek zakażonych wśród narkomanów uzależnionych od środków dożylnych - wynosi on do 90%.

III. Opis programu

1. Substancje czynne finansowane w ramach programu: Leczenie przewlekłego WZW B lub C:

1) lamiwudyna

Postać farmaceutyczna, dawka:

tabletki 100 mg,

Opis działania leku

Lamiwudyna jest lekiem antywirusowym, który hamuje replikację wirusa zapalenia wątroby typu B. Wykazano hamujący wpływ na odwrotną transkryptazę - enzym biorący udział w przepisaniu genomu HBV do HBV-DNA.

2) interferon alfa pegylowany 2 a lub 2b

Postać farmaceutyczna, dawka:

➤ interferon alfa pegylowany 2 a

roztwór do wstrzykiwań 135µg/0,5ml, 180µg/0,5ml

➤ interferon alfa pegylowany 2b

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 50, 80, 100, 120,150µg/0,5ml

Opis działania leku:

Pegylowana postać rekombinowanego interferonu alfa powstaje przez sprzężenie cząsteczki interferonu alfa z cząsteczką PEG (w zależności od preparatu z glikolem monometoksylopolietylenowym lub glikolem bis-metoksylopolietylenowym). Dodanie cząsteczki PEG do cząsteczki interferonu alfa zmienia jego właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne powodując między innymi wydłużenie końcowego okresu półtrwania do 60-80 godzin, podczas gdy

dla standardowego interferonu wynosi około 3-4 godzin. Natomiast właściwości przeciwwirusowe i antyproliferacyjne są typowe dla rekombinowanego interferonu alfa.

Po związaniu się z interferonu ze swoistymi receptorami komórkowymi uruchamiane zostają mechanizmy wywołujące ekspresję genów, których produkty powodują:

- Wzrost liczby komórkowych cząstek adhezyjnych komórek efektorowych, co powoduje wspomaganie rozpoznawania antygenów wirusowych;
- Pobudzenie proliferacji oraz różnicowania czynnościowego limfocytów (zwiększenie efektywności limfocytów T);
- Zwiększenie aktywności komórek NK i makrofagów (zwiększenie cytotoksyczności niezależnej od antygeny oraz prezentacji antygenów wirusowych);
- Zwiększenie aktywności i liczby komórek wydzielających cytokiny, co powoduje wzrost aktywności cytotoksycznej limfocytów T.

3) Rekombinowane interferony alfa, różniące się nieznacznie składem aminokwasów (alfa 2a, alfa 2b)

interferon alfa 2a

Postać farmaceutyczna, dawka:

ampułko-strzykawki a 3mln j.m./0,5 ml

ampułko-strzykawki a 6mln j.m./0,5 ml

ampułko-strzykawki a 9mln j.m./0,5 ml

interferon alfa-2b

Postać farmaceutyczna, dawka:

wielodawkowy automatyczny dozownik a 18 MIU, 30 MIU lub 60 MIU, zawierający 1,2 ml roztworu o stężeniu 15mln j.m./ml (6 dawek po 3 mln j.m.) lub 25mln j.m./ml (6 dawek po 5 mln j.m.) lub 50mln j.m./ml (6 dawek po 10 mln j.m.)

Opis działania leku

Po związaniu się interferonu ze swoistymi receptorami komórkowymi uruchamiane zostają mechanizmy wywołujące ekspresję genów, których produkty powodują:

- Wzrost liczby komórkowych cząstek adhezyjnych komórek efektorowych, co powoduje wspomaganie rozpoznawania antygenów wirusowych

- Pobudzenie proliferacji oraz różnicowania czynnościowego limfocytów (zwiększenie efektywności limfocytów T)
- Zwiększenie aktywności komórek NK i makrofagów (zwiększenie cytotoksyczności niezależnej od antygeny oraz prezentacji antygenów wirusowych)
- Zwiększenie aktywności i liczby komórek CD4+ (wydzielających cytokiny), co powoduje wzrost aktywności cytotoksycznej limfocytów T

4) **Naturalny interferon leukocytarny**

Postać farmaceutyczna, dawka:

ampułki. po 3 000 000 j.m.,

ampułki po 6 000 000 j.m.

Opis działania leku

Jest jałowym, apirogennym, oczyszczonym ludzkim interferonem, uzyskanym z leukocytów pochodzących od zdrowych dawców. Stanowi mieszaninę 18 podtypów interferonu leukocytarnego alfa, obecnych fizjologicznie u ludzi w naturalnie występujących proporcjach. Proces technologiczny wyklucza potencjalne zagrożenie ze strony czynników zakaźnych, takich jak HBV, HCV, HIV-1 i HIV-2, oraz endotoksyn i obcych białek. Po związaniu się z interferonu ze swoistymi receptorami komórkowymi uruchamiane zostają mechanizmy wywołujące ekspresję genów, których produkty powodują:

- Wzrost liczby komórkowych cząstek adhezyjnych komórek efektorowych, co powoduje wspomaganie rozpoznawania antygenów wirusowych
- Pobudzenie proliferacji oraz różnicowania czynnościowego limfocytów (zwiększenie efektywności limfocytów T)
- Zwiększenie aktywności komórek NK i makrofagów (zwiększenie cytotoksyczności niezależnej od antygeny oraz prezentacji antygenów wirusowych)
- Zwiększenie aktywności i liczby komórek CD4+ (wydzielających cytokiny), co powoduje wzrost aktywności cytotoksycznej limfocytów T

5) **Rybawiryna**

Postać farmaceutyczna, dawka:

tabletki a 200 mg

Opis działania leku

Rybawiryna jest syntetycznym analogiem nukleozydowym, który w warunkach in vitro wykazuje aktywność przeciwko niektórym wirusom: RNA i DNA. Mechanizm działania rybawiryny stosowanej w skojarzeniu z interferonem alfa na wirusa HCV jest nieznan.

Nie ma merytorycznych wskazań do leczenia rybawiryną w monoterapii.

2. Kryteria włączenia do programu,

WZW typu B

Kryteria włączenia do programu:

Kryteria główne:

Przewlekłe zapalenie wątroby

- obecność antygenu HBs powyżej 6 miesięcy
- świadczeniobiorcy z HBe Ag (+) DNA HBV w liczbie nie mniejszej niż 10^5 kopii/ml
- świadczeniobiorcy z HBe Ag (-) DNA HBV w liczbie nie mniejszej niż 10^4 kopii/ml
- utrzymująca się stale bądź okresowo podwyższona aktywność aminotransferaz
- zapalenie wątroby i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby; w uzasadnionych przypadkach można odstąpić od biopsji wątroby
- wiek powyżej 18 r.ż., (interferon rekombinowany powyżej 3 r.ż.)

Kryteria szczegółowe:

a) leczenie lamiwudyną

- w przypadku marskości wątroby:
 - HBs Ag (+) potwierdzonej klinicznie lub w oparciu o wynik biopsji wątroby,
 - DNA HBV w liczbie nie mniejszej niż 10^4 kopii/ml, niezależnie od statusu HBeAg
 - DNA HBV mniejszej niż 10^4 kopii/ml – wówczas, gdy spełniony jest jeden z poniższych warunków:
 - podwyższona aktywność ALAT z jednoczesnym potwierdzeniem marskości w obrazie morfologicznym wątroby,
 - niewydolność wątroby wyrażona zakwalifikowaniem pacjenta do kategorii B lub C według Child-Pugh.
 - zakwalifikowanie do przeszczepu
- leczenie zakażenia HBV po przeszczepie.

b) leczenie interferonem naturalnym

- niepowodzenie terapeutyczne po leczeniu interferonem rekombinowanym lub interferonem pegylowanym i potwierdzona celowość ponownego rozpoczęcia leczenia
- nietolerancja i inne działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego lub interferonu rekombinowanego
- zaawansowane włóknienie lub marskość wyrównana wątroby

WZW typu C

Kryteria włączenia do programu

Kryteria główne:

- obecność HCV RNA(+) w surowicy krwi lub w tkance wątrobowej
- obecność przeciwciał anti-HCV
- zmiany zapalne i włóknienie w obrazie histopatologicznym wątroby (u świadczeniobiorców z genotypem 2 i 3 oraz w uzasadnionych przypadkach można odstąpić od biopsji wątroby)
- wiek powyżej 18 roku życia, (interferon rekombinowany powyżej 3 r.ż.)

Kryteria szczegółowe:

a) leczenie interferonem rekombinowanym

- brak lub nieznamienne miana autoprzeciwciał. Obecność przeciwciał anti LKM nie jest przeciwwskazaniem do włączenia do leczenia

b) leczenie interferonem alfa pegylowanym

- przewlekłe zapalenie wątroby i wyrównana marskość wątroby
- pacjenci z pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV powinni być leczeni niezależnie od zaawansowania choroby w obrazie histopatologicznym

c) leczenie interferonem naturalnym

- niepowodzenie terapeutyczne po leczeniu interferonem rekombinowanym lub interferonem pegylowanym i potwierdzona celowość ponownego rozpoczęcia leczenia
- nietolerancja i inne działania niepożądane po stosowaniu interferonu pegylowanego lub interferonu rekombinowanego
- zaawansowane włóknienie lub marskość wyrównana wątroby

3. Schemat podawania leku:

WZW typu B

1) leczenie lamiwudyną

Dawkowanie leku

Zalecaną dawką leku jest 100 mg na dobę. Dawkowanie w sytuacjach szczególnych - na przykład niewydolności nerek u świadczeniobiorców dializowanych - według zaleceń producenta.

Lek nie ma rejestracji do stosowania u dzieci i młodzieży do 18 roku życia.

Po 24 tygodniach terapii lamiwudyną należy ocenić skuteczność jej działania poprzez ilościowe oznaczenie stężenia HBV DNA. W wypadku uzyskania odpowiedzi wirusologicznej wyrażonej przynajmniej 100-krotnym zmniejszeniem poziomu wiremii ($2 \log_{10}$) leczenie należy kontynuować. Leczenie można zakończyć po dwukrotnym stwierdzeniu ujemnych wyników HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesięcy, przy czym laboratorium musi mieć właściwy certyfikat jakości. Czas terapii nie może być jednak krótszy niż rok. W przypadku świadczeniobiorców z marskością wątroby i po przeszczepie wątroby terapię należy stosować bez ograniczeń czasowych.

W przypadku nieskuteczności leczenia

- pierwotnej, określonej jako mniejsze niż 100-krotne obniżenie poziomu wiremii po 24 tygodniach terapii
- wtórnej, definiowanej jako wzrost aktywności ALAT w stosunku do wartości wyjściowych lub wzrost stężenia HBV DNA większy niż $1 \log_{10}$ w stosunku do najniższych wartości stwierdzanych w trakcie dotychczasowego leczenia

należy wykonać w certyfikowanym laboratorium oznaczenie mutacji warunkujących oporność na lamiwudynę. Po potwierdzeniu oporności należy rozważyć zmianę leku na adefowir, entekawir lub pegylowany interferon alfa-2a. Przy braku oporności należy sprawdzić adherencję do leczenia, tzn. stosowanie się świadczeniobiorcy do zaleconego sposobu przyjmowania leku. Po sprawdzeniu adherencji, w przypadku nie osiągnięcia zamierzonego celu terapii (spadek wiremii poniżej $2 \log_{10}$) należy rozważyć zmianę leku na adefowir, entekawir lub pegylowany interferon alfa-2a.

2) leczenie interferonem pegylowanym alfa 2 a

Dawka peginterferonu alfa 2a: 180 μg /tydzień przez przez 48 tygodni u świadczeniobiorców HBeAg (-) i co najmniej 24 tygodnie u świadczeniobiorców z HBeAg (+).

3) leczenie interferonem rekombinowanym alfa 2 a i 2 b

5 lub 6 MIU podskórnice 3 razy w tygodniu przez 24 tygodnie u świadczeniobiorców z antygenem HBe(+) i przez 48 tygodni u świadczeniobiorców z HBe(-)

Określenie czasu leczenia w programie.

- U świadczeniobiorców HBe dodatnich leczenie powinno być prowadzone przez 24 tygodnie
- U świadczeniobiorców HBe ujemnych leczenie powinno być prowadzone przez 48 tygodni
- U dzieci dotychczas nieleczonych zaleca się dawkowanie 3 mln 3 razy w tygodniu przez 24 tygodnie

4) leczenie interferonem naturalnym

Interferon alfa naturalny może być stosowany w monoterapii:

- w przewlekłym WZW typu B u dorosłych
- marskości pozapalnej po WZW typu B

Dawkowanie:

6 MIU 3 razy w tygodniu przez 24 tygodnie u świadczeniobiorców HBe(+) i 48 tygodni u świadczeniobiorców HBe(-)

WZW typu C

1) Interferon pegylowany może być stosowany:

- **w monoterapii** - u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania rybawiryny.
- **w leczeniu skojarzonym z rybawiryną** – u osób z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C z nawrotem zakażenia lub po nieskutecznej terapii interferonem alfa lub interferonem alfa i rybawiryną.

A. leczenie interferonem pegylowanym alfa 2 a

Dawka peginterferonu alfa 2a: 180 µg i 135 µg (u świadczeniobiorców ze schyłkową niewydolnością nerek)

Leczenie skojarzone:

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych-redukcja dawki

Genotyp	Dawka rybawiryny	Czas terapii	Warunki
1/4	< 75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 tyg	Po 12 tyg wystąpiła odpowiedź wirusologiczna
		24 tyg	EVR (early viral response): - niskie miano wirusa wyjściowe (≤ 600 000 j.m./ml) - w 4. tyg. leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny - ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24 tyg.
2/3	800 mg	24 tyg	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2 stopnia włącznie (staging) w skali Scheuer'a, u których po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wiremii poniżej 2 log₁₀ leczenie należy przerwać.

U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby powyżej 2 stopnia lub manifestacją pozawątrobową terapię kontynuuje się do 48 tygodni. Ocenę włóknienia przeprowadza się w skali 5 punktowej (0-4).

Dawka rybawiryny w terapii skojarzonej:

- 1000mg/ dobę dla osób do 75 kg mc
- 1200mg/ dobę dla osób powyżej 75kg mc

B. leczenie interferonem pegylowanym alfa 2 b

Dawka: 1,5µg/kg m.c./ tydzień

Leczenie skojarzone:

Genotyp	Czas terapii	Warunki
1/4	48 tyg	Po 12 tyg wystąpiła odpowiedź wirusologiczna
	24 tyg	EVR (early viral response): - niskie miano wirusa wyjściowe (≤ 600 000 j.m./ml) - w 4. tyg. leczenia wynik oznaczenia HCV-RNA jest ujemny - ujemny wynik oznaczenia HCV-RNA w 24 tyg.
2/3	24 tyg	Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.

U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby do 2 punktów włącznie (staging) w skali Scheuer'a, u których po 12 tygodniach terapii nie stwierdza się spadku wiremii poniżej 2 log₁₀ leczenie należy przerwać.

U świadczeniobiorców z włóknieniem wątroby powyżej 2 punktów lub manifestacją pozawątrobową terapię kontynuuje się do 48 tygodni. Ocenę włóknienia przeprowadza się w skali 5 punktowej (0-4).

Świadczeniobiorcom o różnej masie ciała **w leczeniu skojarzonym z rybawiryną** można podać zalecaną dawkę peginterferonu alfa 2b, stosując wstrzykiwacze lub fioki o różnym stężeniu, zgodnie z tabelą poniżej:

Masa ciała (kg)	Peginterferon alfa-2b		Rybawiryna
	Zawartość preparatu (ug/0,5ml)	Podawanie raz w tyg. (ml)	Całkowita dawka dobową (mg)
<40	50	0,5	800
40-50	80	0,4	800
51-64	80	0,5	800
65-75	100	0,5	1000
76-85	120	0,5	1000
> 85	150	0,5	1200

2) leczenie interferonem rekombinowanym alfa

Interferon alfa rekombinowany może być stosowany:

A) w monoterapii:

- w przewlekłym WZW typu C
 - u świadczeniobiorców dializowanych
 - u świadczeniobiorców przed lub po przeszczepach
 - u świadczeniobiorców z przeciwwskazaniami do stosowania lub nadwrażliwością na rybawirynę
 - u dzieci powyżej 3 roku życia

B) w leczeniu skojarzonym z rybawiryną

- w przewlekłym WZW typu C; u dzieci powyżej 3 roku życia (interferon alfa2b)

Dawka interferonu alfa 2 a i 2b:

3 MIU 3 razy w tygodniu przez 48 tyg.

Dawka rybawiryny:

poniżej 75 kg - 1000 mg

od 75 kg - 1200 mg na dobę w 2 dawkach

dawkowanie rybawiryny u dzieci – 15mg/kg mc/dobę

Interferon alfa-2b może być stosowany w leczeniu przewlekłego WZW typu C u dzieci i młodzieży (w wieku 3 lat i więcej), wcześniej nie leczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA w surowicy - w dawce 3 mln j. m. 3 razy w tygodniu odpowiednio przez 24 lub 48 tygodni.

UWAGA: Interferon alfa rekombinowany w WZW typu C u dorosłych jest leczeniem suboptymalnym i powinien być stosowany tylko w przypadku niemożności zastosowania interferonu pegylowanego.

3) leczenie interferonem naturalnym

Interferon alfa naturalny może być stosowany w leczeniu skojarzonym:

- w przewlekłym WZW typu C u dorosłych (z rybawiryną)
- marskości pozapalnej po WZW C

Leczenie skojarzone:

3 MIU 3x w tygodniu przez 24 tygodnie niezależnie od genotypu, a w przypadku marskości 48 tygodni

Określenie czasu leczenia w programie:

A. WZW typu B

- 1) Lamiwudyna: kryteria wyłączenia świadczeniobiorcy z programu wyznaczają czas leczenia;
- 2) Interferony:
 - a) u świadczeniobiorców HBeAg (+) leczenie prowadzone przez 24 tygodnie,
 - b) u świadczeniobiorców HBeAg (-) leczenie prowadzone przez 48 tygodni,
 - c) u dzieci dotychczas nieleczonych zaleca się leczenie przez 24 tygodnie;

B. WZW typu C

- 1) Interferon alfa pegylowany:
 - a) przy genotypie 1 i 4 czas leczenia do 48 tygodni,

- b) przy genotypie 2 i 3 czas leczenia 24 tygodnie;
- 2) Interferon alfa rekombinowany – przez 48 tygodni;
- 3) Interferon alfa naturalny - przez 24 tygodnie niezależnie od genotypu, a w przypadku marskości 48 tygodni.

4. Monitorowanie programu

Na monitorowanie programu składa się:

a) monitorowanie leczenia.

W celu przeprowadzenia kwalifikacji pacjenta do udziału w programie i monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać w wyznaczonych terminach badania, których lista i harmonogram wykonania zawiera załącznik nr 1 do programu.

Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.

b) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo –rozliczeniowych ujętych w załączniku nr 4 do umowy.

c) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze WZW (SMPT-WZW) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ nie rzadziej niż co 6 miesięcy oraz na zakończenie leczenia.

5. Kryteria wyłączenia z programu:

WZW B

Kryteria główne:

- wystąpienie objawów nadwrażliwości lub nietolerancji na substancję czynną lub pomocniczą

Kryteria szczegółowe:

W przypadku leczenia lamiwudyną:

- wzrost wiremii o 1 log₁₀ w czasie leczenia
- wykrycie mutanta YMDD

W przypadku leczenia interferonami:

- niewyrównana marskość wątroby
- ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa

- niewyrównana cukrzyca insulinozależna
- choroby o podłożu autoimmunologicznym poza autoimmunologicznym zapaleniem wątroby typu II (anty-LKM -1)
- niewyrównana nadczynność tarczycy
- przeciwwskazania wynikające z opinii neurologa o aktualnym stanie choroby,
- świadczeniobiorcy uzależnieni od alkoholu i narkomani czynni lub z krótkim okresem abstynencji;
- ciąża lub karmienie piersią
- przeciwwskazania wynikające z opinii psychiatry o aktualnym stanie choroby, choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy

WZW C

- nadwrażliwość na substancję czynną, interferon lub substancję pomocniczą
- niestwierdzenie HCV RNA w surowicy lub w tkance wątrobowej przy obecności anty -HCV
- niewyrównana marskość wątroby
- ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa
- niewyrównana cukrzyca insulinozależna
- choroby o podłożu autoimmunologicznym poza autoimmunologicznym zapaleniem wątroby typu II (anty-LKM -1)
- niewyrównana nadczynność tarczycy
- przeciwwskazania wynikające z opinii neurologa o aktualnym stanie choroby, świadczeniobiorcy uzależnieni od alkoholu i narkomani czynni lub z krótkim okresem abstynencji;
- ciąża lub karmienie piersią
- przeciwwskazania wynikające z opinii psychiatry o aktualnym stanie choroby choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy

6. Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego, ujęto w załączniku nr 3 do Zarządzenia.

Załącznik nr 1 do programu

Kwalifikacja świadczeniobiorcy do udziału w programie „Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C”	Badania laboratoryjne	Badania inne	Uwagi
WZW B			
1. Lamiwudyna	<ul style="list-style-type: none"> - Morfologia krwi, - ALAT - stężenie kreatyniny, - HBsAg i HBeAg, - Ilościowa ocena DNA HBV, - przeciwciała anty HBe - Proteinogram - Czas lub wskaźnik protrombinowy 	<ul style="list-style-type: none"> - Biopsja wątroby w przypadkach uzasadnionych kryteriami włączenia - USG jamy brzusznej 	
2. Interferon alfa-2 a pegylowany / Rekombinowane interferony alfa,	<ul style="list-style-type: none"> - Morfologia krwi, - ALAT - HBsAg i HBeAg, - Ilościowa ocena DNA HBV, - przeciwciała anty HBe - Proteinogram - Czas lub wskaźnik protrombinowy - autoprzeciwciała - TSH - fT4 lub fT3 - stężenie kreatyniny 	<ul style="list-style-type: none"> - Biopsja wątroby w przypadkach uzasadnionych kryteriami włączenia - USG jamy brzusznej 	
3. Interferon alfa naturalny	<ul style="list-style-type: none"> - Morfologia krwi, - ALAT - stężenie kreatyniny, - HBsAg i HBeAg, - Ilościowa ocena DNA HBV, - przeciwciała anty HBe - Proteinogram - Czas lub wskaźnik protrombinowy - autoprzeciwciała - TSH - fT4 lub fT3 	<ul style="list-style-type: none"> - Biopsja wątroby w przypadkach uzasadnionych kryteriami włączenia - USG jamy brzusznej 	

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2010
Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C

WZW C			
1. Interferon alfa pegylowany	<ul style="list-style-type: none"> - Morfologia - AlAT - TSH - Proteinogram - Autoprzeciwciała - HCV-genotyp - PCR HCV metodą ilościową - fT4 lub fT3 - kwas moczowy - próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym. 	<ul style="list-style-type: none"> - USG jamy brzusznej 	
2. Rekombinowane interferony alfa,	<ul style="list-style-type: none"> - Morfologia - AlAT - TSH - Proteinogram - Autoprzeciwciała - HCV metodą jakościową - fT4 lub fT3 - kwas moczowy - próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym. 	<ul style="list-style-type: none"> - USG jamy brzusznej 	
3. Interferon alfa naturalny	<ul style="list-style-type: none"> - Morfologia - AlAT - TSH - Proteinogram - Autoprzeciwciała - HCV metodą jakościową - fT4 lub fT3 - kwas moczowy - próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym. 	<ul style="list-style-type: none"> - USG jamy brzusznej 	

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2010
Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C

Monitorowanie leczenia / termin wykonania badań	Badania laboratoryjne	Badania inne	Uwagi
I. przewlekłe WZW B			
1. lamiwuduna			
w dniu rozpoczęcia terapii:	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi, • ALAT • wskaźnik lub czas protrombinowy, • stężenie kreatyniny, • AFP; 		
w 4, 12, 24, 48 tygodniu i dalej co 12 tygodni:	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi, • ALAT; • stężenie kreatyniny 		
w 24, 48 tygodniu i dalej co 24 tygodni:	<ul style="list-style-type: none"> • HBsAg, • HBeAg, • przeciwciała anty-HBe, • DNA HBV (test ilościowy) met. PCR; • oznaczenie mutacji YMDD przy podejrzeniu lekooporności na lamiwudynę) 		
Dodatkowo w 48 tygodniu:	<ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik lub czas protrombinowy, • proteinogram, • AFP, • oznaczenie mutacji YMDD przy podejrzeniu lekooporności na lamiwudynę) 	<ul style="list-style-type: none"> • USG jamy brzusznej 	
2. Interferon alfa-2 a pegylowany / Rekombinowane interferony alfa,/ Interferon alfa naturalny			
Tydzień 0:	<ul style="list-style-type: none"> • Morfologia • ALAT 		

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2010
Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C

Tydzień 2, 4, 6, 8, 12,16, 20, 24, 28, 32,36, 40, 44, 48	<ul style="list-style-type: none"> • Morfologia • ALAT 		
Tydzień 12, 24, 36, 48 dodatkowo:	<ul style="list-style-type: none"> • TSH • fT₄ 		
Tydzień 24 i 48:	<ul style="list-style-type: none"> • HBsAg • HBeAg • p/ciała anty HBe • HBV DNA (test ilościowy) metodą PCR 		
Dodatkowo w momencie zakończenia leczenia (24 lub 48 tydzień):	<ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik protrombinowy • proteinogram 	<ul style="list-style-type: none"> • USG jamy brzusznej 	

II. WZW C			
1. Interferon alfa pegylowany			
a) Świadczeniobiorcy z genotypem 2,3			
Tydzień 0:	<ul style="list-style-type: none"> • AlAT • morfologia krwi • próba ciążowa 		
Tydzień 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24	<ul style="list-style-type: none"> • AlAT , • morfologia krwi 		
Tydzień 12 dodatkowo	<ul style="list-style-type: none"> • kreatynina • kwas moczowy • TSH • fT₄ 		
Tydzień 24	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GGTP ▪ fosfataza zasadowa ▪ kwas moczowy ▪ kreatynina ▪ TSH ▪ fT₄ ▪ proteinogram ▪ HCV RNA jakościowy metodą PCR 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ USG jamy brzusznej 	
Tydzień 48	HCV RNA jakościowy met. PCR		
b) Świadczeniobiorc z genotypem 1,4			
Tydzień 0	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi • AlAT • Próba ciążowa 		

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2010
Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C

Tydzień 2,4,6,8,12,16,20,24,28,32,36,40,44,48	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi • ALAT • W4 tygodniu HCV RNA ilościowy metodą PCR (w genotypie 1) u świadczeniobiorców z wyjściową wiremią, poniżej 600 000 IU/ml 		
Tydzień 12,24,36 dodatkowo	<ul style="list-style-type: none"> • kwas moczowy • kreatynina • TSH • fT₄ • W 12 tygodniu HCV RNA ilościowy metodą PCR 		
Tydzień 48 dodatkowo	<ul style="list-style-type: none"> • GGTP • fosfataza zasadowa • kwas moczowy • kreatynina • TSH • fT₄ • proteinogram • HCV RNA jakościowy metodą PCR 	<ul style="list-style-type: none"> • USG jamy brzusznej 	
Tydzień 72	<ul style="list-style-type: none"> • HCV RNA jakościowy metodą PCR 		
2. Rekombinowane interferony alfa/ Interferon alfa naturalny			
Tydzień 0	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi • ALAT • Próba ciążowa 		
Tydzień 2,4,6,8,12,16,20,24,28,32,36,40,44,48	<ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi • ALAT 		
Tydzień 12,24,36 dodatkowo	<ul style="list-style-type: none"> • kwas moczowy • kreatynina • TSH • fT₄ 		

Terapeutyczne Programy Zdrowotne 2010
Leczenie przewlekłego WZW typu B lub C

Dodatkowo tydzień 24 lub 48 (na zakończenie leczenia)	<ul style="list-style-type: none">• GGTP• fosfataza zasadowa• kwas moczowy• kreatynina• TSH• fT4• proteinogram• HCV RNA jakościowy met. PCR	<ul style="list-style-type: none">• USG jamy brzusznej	
Tydzień 48 lub 72	<ul style="list-style-type: none">• HCV RNA jakościowy		