



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

LAMIWUDYNA
we wskazaniach:

**Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B
u świadczeniobiorców po przeszczepach
lub u świadczeniobiorców z chłoniakami,
leczonych rytuksymabem**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
finansowania leków zawierających daną substancję
czynną we wskazaniach innych niż wymienione
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: bor.434.9.2016

Data ukończenia: czerwiec 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
1.1. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości rekomendacje/opinie Prezesa Agencji	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	9
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	9
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	10
3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	10
3.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	16
4. Źródła.....	18
5. Załączniki.....	19
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	19
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	19

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMIT-BOR-434-9/2016 [załącznik 1], na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 207/2016 [załącznik 2] z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Zeffix (lamiwudyna) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Status rejestracyjny ocenianej technologii

Wskazanie rejestracyjne leków zawierających substancję czynną lamiwudyna (Lamivudine Mylan, tabl. powł., 100 mg, 28 szt.; Zeffix, tabl. powł., 100 mg, 28 szt.), obejmuje:

Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych:

- z wyrównaną chorobą wątroby z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT) i histologicznym potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego w wątrobie i (lub) zwłóknienia. Rozpoczęcie leczenia lamiwudyną powinno być rozważane wyłącznie wtedy, gdy zastosowanie innego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze genetycznej wystąpienia oporności nie jest dostępne lub właściwe.
- z niewyrównaną chorobą wątroby w skojarzeniu z innym lekiem nie wykazującym krzyżowej oporności na lamiwudynę.

Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją:

W ramach programu lekowego B.43.: „Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem (ICD-10 B18, w tym B18.0, B18.1, B18.8, B18.9; B19 w całości; C82; C83; Z94).

Kryteria kwalifikacji:

- Do programu kwalifikują się świadczeniobiorcy po zabiegu transplantacji narządu, u których wykrywa się przeciwciała anty-HBc total, a nie stwierdza się HBs Ag i HBV DNA.
- Do programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z rozpoznaniem chłoniaka, leczeni rytuksymabem, z wykrywalnymi przeciwciałami HBc total (HBs Ag ujemny, HBV DNA ujemny) i wykrywalnymi przeciwciałami HBc total (HBs Ag dodatni, HBV DNA ujemny).

1.1. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości rekomendacje/opinie Prezesa Agencji

Dotychczas oceniana technologia była przedmiotem prac Rady Przejrzystości trzykrotnie, opinie przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 1. Dotychczasowe opinie Rady Przejrzystości/Konsultacyjnej dotyczące ocenianych technologii.

Dokument	Przedmiot zlecenia, Opinia
Opinia Rady Przejrzystości nr 207/2016 z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Zeffix (lamiwudyna) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Zeffix (lamivudinum), tabl. powł., 100 mg, 28 szt., kod EAN 5909990479610, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego określonych w programie lekowym „Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem (ICD-10 B18, w tym B18.0, B18.1, B18.8, B18.9; B19 w całości; C82; C83; Z94)”. <u>Uzasadnienie:</u> Lamiwudyna redukuje ryzyko reaktywacji zakażenia HBV/R-HBV u osób po przeszczepieniu wątroby i poddawanych immunosupresji. Reaktywacja ta może być przyczyną niewydolności wątroby i zgonu chorego. Niewydolność wątroby może być przyczyną utraty przeszczepionego narządu, a u chorych leczonych rytuksymabem – często zmusza do przerwania leczenia choroby zasadniczej.
Opinia Rady Przejrzystości nr 217/2014 z dnia 21 lipca 2014 roku w sprawie objęcia refundacją leku Zeffix (lamiwudyna) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zeffix (lamiwudyna), w ramach programu lekowego „Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem” we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacje kliniczne (amerykańskie, europejskie, polskie, opracowane na podstawie przeglądów klinicznych lub przy wykorzystaniu innych rygorystycznych metodologicznie narzędzi HTA) wykazały skuteczność monoterapii lamiwudyną w zapobieganiu reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (R-HBV) u chorych poddanych transplantacjom oraz skuteczność lamiwudyny w zapobieganiu R-HBV u chorych poddanych chemioterapii.
Opinia Rady Przejrzystości nr 174/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 roku w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego lamivudinum (Zeffix) w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w ChPL	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją stosowania lamiwudyny w programie lekowym „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów po przeszczepach oraz poddanych chemioterapii” w brzmieniu wskazanym w zleceniu. Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją stosowanie lamiwudyny, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów po przeszczepach oraz u chorych z chłoniakami, leczonych rytuksymabem, spełniających warunki kwalifikacji do programu. <u>Uzasadnienie:</u> Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, zalecane jest stosowanie terapii przeciwwirusowej u chorych, u których nie wykryto markerów przewlekłego WZW B (antygen i DNA), ale posiadających przeciwciała anti-HBc. Brak jest danych udowadniających skuteczność lamiwudyny po chemioterapii, natomiast udowodniono skuteczność lamiwudyny u pacjentów z chłoniakami leczonymi rytuksymabem, którzy spełniają warunki przystąpienia do programu.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 28.05.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z 2016 roku. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono bardziej aktualnych wytycznych dotyczących ocenianej technologii (stosowanie lamiwudyny u pacjentów leczonych rytuksymabem lub po przeszczepieniu narządów). Poniżej przedstawiono rekomendacje i wytyczne kliniczne z raportu Agencji nr BOR.434.9.2016.

„W ramach przeglądu rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących profilaktyki reaktywacji zakażenia HBV odnaleziono łącznie 5 rekomendacji dotyczących populacji pacjentów z chłoniakami, leczonych rytuksymabem oraz 7 rekomendacji dotyczących populacji pacjentów po przeszczepieniu narządu. Lamiwudyna jest zalecana w profilaktyce reaktywacji zakażenia HBV, u pacjentów z grupy niskiego ryzyka wystąpienia reaktywacji wirusa (pacjenci HBsAg-ujemni po przeszczepieniu narządu lub pacjenci z chłoniakami leczeni rytuksymabem). Lamiwudyna zalecana jest głównie z uwagi na niski koszt stosowania i zadowalającą skuteczność profilaktyki. Część wytycznych nie zaleca lamiwudyny w profilaktyce reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia tejże reaktywacji (pacjenci HBsAg-dodatni, z chłoniakami leczeni rytuksymabem) z uwagi na ryzyko rozwinięcia oporności na lek (mutacja YMDD).

Tabela 2. Podsumowanie rekomendacji klinicznych dot. postępowania w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów po przeszczepach oraz u pacjentów z chłoniakami i leczonych rytuksymabem

Wytyczne, metodyka wytycznych	Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu	Zalecenia dot. lamiwudyny
<p>American Society of Transplantation (AST 2015)</p> <p>Wytyczne oparte na systematycznym przeglądzie dowodów naukowych, konsensus ekspertów.</p> <p>Siła i jakość rekomendacji została oceniona w skali GRADE.</p>	<p><u>Przeszczepienie wątroby od dawcy anti-HBc(+), HBsAg(-)</u></p> <p>Zaleca się stosowanie ciągłej profilaktyki przeciwwirusowej (silna, umiarkowana)</p> <p>Profilaktyka przeciwwirusowa zalecana jest u pacjentów z odpornością uzyskaną w wyniku szczepienia (anti-HBc-ujemny, anti-HBs-dodatni) (silna, umiarkowana)</p> <p>Profilaktyka przeciwwirusowa nie jest zalecana u pacjentów z naturalną odpornością (anti-HBc-dodatni, anti-HBs-dodatni) (słaba, umiarkowana)</p> <p>Lamiwudyna jest zalecana w profilaktyce z uwagi na najwyższą efektywność kosztową (silna, umiarkowana)</p> <p>Entekawir i tenofowir mogą być również rozważone w profilaktyce z uwagi na niższe prawdopodobieństwo rozwinięcia oporności na leki (silna, niska)</p> <p>Przerwanie profilaktyki może być rozważone w po upływie 1 roku, w przypadku potwierdzenia odporności na chorobę (anti-HBs > 10 IU/ml) (silna, niska)</p> <p>HBIG nie jest rekomendowane (silna, umiarkowana)</p> <p><u>Przeszczepienie innego narządu od dawcy anti-HBc (+), HBsAg(-)</u></p> <p>Profilaktyka przeciwwirusowa powinna być stosowana przez okres 1 roku u pacjentów z ryzykiem rozwinięcia zakażenia HBV (anti-HBc-ujemny, anti-HBs-ujemny) (słaba, niska)</p> <p>Lamiwudyna jest rekomendowaną formą leczenia (silna, umiarkowana)</p> <p>Profilaktyka przeciwwirusowa nie jest rekomendowana u pacjentów z odpornością naturalną lub odpornością uzyskaną w wyniku szczepienia (silna, umiarkowana)</p> <p>HBIG nie jest rekomendowane (silna, umiarkowana)</p>	<p>Lamiwudyna zalecana jest w profilaktyce reaktywacji HBV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu od dawcy anti-HBc(+), HBsAg(-).</p>
<p>Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącym zakażeniem HCV, HBV lub HIV (Kalinka-Warzocha 2015)</p> <p>Brak jednoznacznie określonej metodyki przygotowania rekomendacji.</p>	<p><u>Reaktywacja HBV u chorych z NHL</u></p> <p>Ze względu na częsty problem reaktywacji infekcji HBV w czasie leczenia przeciwnowotworowego leczenie NHL u chorych, którzy wcześniej mieli kontakt z wirusem, wymaga rygorystycznego przestrzegania zasad profilaktyki przeciwwirusowej. Reaktywacja HBV stanowi zagrożenie dla chorego, gdy jest powikłana piorunującą niewydolnością wątroby, którą cechuje wysoka śmiertelność.</p> <p>Chorzy z obecnym HBsAg są obciążeni najwyższym ryzykiem reaktywacji, a z kolei ci z dodatnim odczynem w kierunku przeciwciał anti-HBs rzadziej doświadczają tego powikłania.</p> <p>Rodzaj nowotworu, z powodu którego chory jest poddawany leczeniu, także ma znaczenie predykcyjne – chorzy leczeni z powodu NHL znajdują się w grupie najwyższego ryzyka.</p> <p>Wyodrębnią się 3 grupy ryzyka reaktywacji HBV:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) chorzy z antygenem HBs – najwyższe ryzyko reaktywacji; 2) chorzy HBsAg-negatywni, ale z dodatnim HBV DNA – ryzyko reaktywacji 	<p>Brak konkretnych zaleceń odnośnie do lamiwudyny. Zaleca się ogólnie stosowanie leków przeciwwirusowych.</p>

Wytyczne, metodyka wytycznych	Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu	Zalecenia dot. lamiwudyny
	<p>niemal równie wysokie jak chorzy z antygenem HBs;</p> <p>3) chorzy HBsAg-negatywni, ale anty-HBc lub/i anty-HBs-pozytywni, jednak bez HBV DNA – ryzyko reaktywacji najniższe.</p> <p>Wszystkie 3 powyższe grupy chorych powinny być kwalifikowane do profilaktyki reaktywacji, z czego obligatoryjnie grupy 1. i 2.</p>	
<p>Postępowanie medyczne u pacjentów poddawanych terapii rytuksymabem z aktywnym lub wyleczonym zakażeniem HBV (Vigano 2014)</p> <p>Przegląd systematyczny literatury oraz opinia ekspercka. Nie określono siły rekomendacji i jakości dowodów naukowych.</p>	<p><u>Profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów z chłoniakami, leczonych rytuksymabem</u></p> <p>W przypadku pacjentów z nieaktywną chorobą HBsAg-dodatnich, anty-HBc-dodatnich zaleca się profilaktykę z użyciem entekawiru lub tenofowiru z uwagi na wysokie ryzyko reaktywacji choroby. W przypadku pacjentów z grupy niskiego ryzyka reaktywacji HBV zaleca się profilaktykę z użyciem lamiwudyny.</p> <p>W przypadku pacjentów z nieaktywną chorobą HBsAg-ujemnych, anty-HBc-dodatnich zaleca się profilaktykę uniwersalną z użyciem lamiwudyny z uwagi na wysokie ryzyko reaktywacji choroby.</p>	<p>Profilaktykę lamiwudyną zaleca się u pacjentów HBsAg-ujemnych, anty-HBc-dodatnich, z chłoniakami leczonych rytuksymabem.</p>
<p>Postępowanie medyczne u pacjentów z chłoniakami (NCCN 2014)</p> <p>Przegląd systematyczny literatury oraz opinia ekspercka. Siła i jakość rekomendacji została oceniona w skali: 1 – dowody wysokiej jakości i pełny konsensus ekspertów; 2A – dowody umiarkowanej jakości i pełny konsensus ekspertów, 2B – dowody umiarkowanej jakości i konsensus ekspertów; 3 – dowody dowolnej jakości i możliwa różnica zdań wśród ekspertów</p>	<p><u>Profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów z chłoniakami, leczonych lekami z grupy przeciwciał CD20 (w tym rytuksymabem)</u></p> <p>Profilaktyczna terapia przeciwwirusowa z użyciem entekawiru jest zalecana u wszystkich pacjentów HBsAg-pozytywnych (2A):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Entekawir jest zalecany w prowadzeniu profilaktyki. – Należy unikać stosowania lamiwudyny w profilaktyce z uwagi na możliwość rozwinięcia oporności na lek <p>Profilaktykę należy stosować przez co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia onkologicznego (2A).</p>	<p>Lamiwudyna nie jest zalecana w profilaktyce u chorych z chłoniakami, leczonych rytuksymabem z uwagi na możliwość rozwinięcia oporności na lek.</p>
<p>Polska Grupa Ekspertów HBV. Zalecenia terapeutyczne na rok 2013: Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. (HBV 2013). Brak jednoznacznie określonej metodyki przygotowania rekomendacji.</p>	<p><u>Profilaktyczna terapia u chorych HBV-dodatnich po przeszczepieniu wątroby</u></p> <p>Wszyscy chorzy przed przeszczepieniem wątroby, w ramach badań kwalifikacyjnych powinni być zbadani w kierunku obecności HBsAg, anty-HBs i anty-HBc. Osoby seronegatywne powinny być zaszczepione przeciw zakażeniu HBV w okresie poprzedzającym przeszczepienie, a jego skuteczność powinna być oceniona poprzez pomiar anty-HBs. W przypadku nieskuteczności podstawowego schematu szczepień, należy rozważyć niestandardowe schematy szczepień. Każdy chory oczekujący na przeszczepienie wątroby z jakimkolwiek dowodem serologicznym na kontakt z wirusem HBV (również HBsAg ujemni) powinien mieć oznaczoną wiremę HBV DNA.</p> <p>Każdy z chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia, z wykrywalnym HBV DNA, niezależnie od poziomu wirerii, powinien rozpocząć leczenie analogami nukleozydów jeszcze przed przeszczepieniem i początkiem terapii immunosupresyjnej. Takie postępowanie należy stosować również u chorych HBsAg-ujemnych, u których stwierdza się obecność HBV DNA lub anty-HBc. U uprzednio nieleczonych chorych z niską wiremą można rozważyć leczenie lamiwudyną. Chorzy z wyższą wiremą powinni być leczeni etenkawirem lub tenofowirem, a w przypadku wcześniejszego leczenia analogami nukleozydów z uwzględnieniem oceny lekooporności.</p> <p>Chorzy zakażeni HBV, HBsAg-ujemni, anty-HBc-dodatni, z nieoznaczalną wiremą HBV DNA w chwili przeszczepienia, niezależnie od statusu anty-HBs powinni od dnia przeszczepienia wątroby otrzymywać profilaktykę lamiwudyną bez ograniczeń czasowych.</p> <p>U osób z utajonym zakażeniem HBV w chwili przeszczepienia, zapobieganie reaktywacji zakażenia HBV powinno obejmować systematyczne podawanie surowicy anty-HBs (HBIg) i kontynuację leczenia analogami nukleozydów. Intensywność i drogę podania HBIg należy uzależnić od wyjściowej wirerii HBV, statusu serologicznego i cech lekooporności HBV.</p> <p>W przypadku biorców niezakażonych HBV, niezależnie od statusu anty-HBsAg, którzy otrzymali przeszczep od dawcy anty-HBc dodatniego, konieczne jest zastosowanie HBIg i nieprzerwana profilaktyka z zastosowaniem analogów nukleozydów.</p> <p><u>Profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV u osób z planowaną lub rozpoczętą chemioterapią lub innymi lekami immunosupresyjnymi.</u></p> <p>Wszyscy pacjenci powinni mieć oznaczone HBsAg i anty HBc. Osoby HBsAg-dodatnie muszą mieć oznaczony HBV DNA i w razie wyniku dodatniego, niezależnie od wartości – powinni otrzymywać analogi nukleozydów, przez cały</p>	<p>Lamiwudyna zalecana jest w profilaktyce reaktywacji zakażeń HBV zarówno u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, jak i u pacjentów z chłoniakami leczonych rytuksymabem.</p>

Wytyczne, metodyka wytycznych	Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu	Zalecenia dot. lamiwudyny
	<p>okres leczenia i 12 miesięcy, po jego zakończeniu. Skuteczne jest stosowanie lamiwudyny, lecz obecnie zaleca się adefowir lub tenofowir. Osoby HBsAg-ujemne, anti-HBc – dodatnie bez wykrywalnego HBV DNA, niezależnie od obecności lub braku anti-HBs powinny mieć oznaczone HBV DNA i aktywność ALT co 1-3 miesiące. Terapię analogami nukleozydów wdraża się po wykryciu HBV DNA. Niektóre grupy eksperckie zalecają stosowanie lamiwudyny u wszystkich pacjentów HBsAg-ujemnych, anti-HBc-dodatnich. U osób seronegatywnych w kierunku HBV zaleca się szczepienia anti-HBV.</p>	
<p>European Association for the Study of the Liver (EASL 2012)</p> <p>Wytyczne oparte na systematycznym przeglądzie dowodów naukowych, z uwzględnieniem oceny jakości dowodów.</p> <p>Klasyfikacja siły zaleceń: A–C.</p> <p>W przypadku braku dowodów naukowych, przy jednoznacznej zgodności członków grupy, formułowano rekomendację opartą na samodzielnej opinii i doświadczeniu eksperta.</p>	<p><u>Profilaktyczna terapia u chorych HBV-dodatnich po przeszczepieniu wątroby</u></p> <p>U pacjentów HBsAg(+) poddawanych chemioterapii lub leczeniu immunosupresyjnemu lub innemu leczeniu modyfikującemu odpowiedź biologiczną ryzyko reaktywacji HBV jest wysokie (np. w przypadku rytuksymabu podawanego w monoterapii lub w kombinacji z lekami sterydowymi). W związku z tym wszyscy pacjenci poddawani chemioterapii lub leczeniu immunosupresyjnemu powinni być badani przesiewowo w kierunku HBsAg i anti-HBc przed rozpoczęciem leczenia (poziom A).</p> <p>Szczepienie pacjentów HBV seronegatywnych jest wysoce rekomendowane (poziom A). U pacjentów z obniżoną odpornością mogą być konieczne wyższe dawki szczepionki. U pacjentów HBsAg-dodatnich poddawanych chemioterapii lub leczeniu immunosupresyjnemu wykrycia należy oznaczyć poziom HBV DNA; powtórne badanie powinno być wykonane po 12 miesiącach od zakończenia profilaktyki (poziom A).</p> <p>Brak wystarczających danych naukowych odnośnie optymalnego schematu profilaktyki R-HBV. Dostępne dane wskazują, że w przypadku pacjentów z niskim poziomem HBV DNA (<2000 IU/ml) i krótkim okresem leczenia immunosupresyjnego zalecane jest stosowanie profilaktyki lamiwudyną w monoterapii (poziom B).</p> <p>W przypadku pacjentów z wysokim poziomem HBV DNA i/lub poddawanych długiemu leczeniu immunosupresyjnemu podawać należy inne analogi nukleozydów o silniejszym działaniu przeciwwirusowym i wyższej barierze występowania oporności (np. entekawir czy tenofowir) (poziom C).</p> <p>U pacjentów HBsAg-ujemnych, anti-HBc-dodatnich powinno się oznaczyć HBV DNA. W przypadku wyniku HBV DNA(+) schemat postępowania jest analogiczny jak u pacjentów HBsAg-dodatnich (poziom C).</p> <p>Pacjenci HBsAg-ujemni, anti-HBc-dodatni, HBV DNA-ujemni, anti-HBs-dodatni/ujemni poddawani chemioterapii lub leczeniu immunosupresyjnemu powinni być monitorowani w kierunku podwyższenia poziomu ALT i DNA HBV i ewentualnie poddani profilaktyce analogami nukleozydów (poziom C)</p> <p>Częstość monitorowania może się wahać od 1 do 3 miesięcy, zależnie od rodzaju terapii immunosupresyjnej oraz chorób towarzyszących. Niektórzy eksperci zalecają profilaktykę lamiwudyną u wszystkich pacjentów HBsAg-ujemnych, anti-HBc-dodatnich, którzy otrzymują rytuksymab i/lub są leczeni z powodu nowotworów wątroby, jeśli nie można im zagwarantować stałego monitorowania poziomu HBV DNA (poziom C).</p> <p>Profilaktyka analogami nukleozydów jest również rekomendowana u pacjentów anti-HBc dodatnich po przeszczepach szpiku kostnego lub komórek macierzystych (poziom C).</p> <p>Optymalny czas trwania profilaktyki nie jest znany. HBsAg(-) biorcy wątroby od dawców anti-HBc-dodatnich powinni otrzymywać lamiwudynę do końca życia (poziom B).</p>	<p>Zalecana jest profilaktyka przeciwwirusowa u pacjentów po transplantacji. Lamiwudyna oraz/lub adefowir w skojarzeniu z immunoglobuliną przeciw HBV (HBiG) zmniejszyła ryzyko odrzucenia przeszczepu do mniej niż 10%.</p>
<p>American Society of Clinical Oncology (ASCO 2010)</p> <p>Zalecenia typu Provisional Clinical Opinion (PCO).</p> <p>Niniejsze zalecenia są opinią ekspercką powstałą na podstawie krytycznej oceny rekomendacji CDC (Recommendations for Identification and Public Health Management of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection) przy użyciu narzędzia AGREEII.</p>	<p><u>Profilaktyczna terapia u chorych HBV-dodatnich po przeszczepieniu wątroby</u></p> <p>Dowody naukowe są niewystarczające, aby jednoznacznie określić zalety i wady rutynowego skriningu w kierunku przewlekłych infekcji HBV u osób z nowotworami, u których przeprowadzono lub prowadzi się chemioterapię (leczenie cytotoksyczne) oraz u osób po przeszczepach (leczenie immunosupresyjne). Osoby przyjmujące chemioterapię lub leczenie immunosupresyjne, które przeszły infekcję HBV lub były narażone na kontakt z HBV, znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka R-HBV. Powinno się rozważyć skrining pacjentów należących do grupy podwyższonego ryzyka w kierunku przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub gdy planowane jest leczenie wysokoimmunosupresyjne. Do leczenia takiego typu zaliczyć można np. transplantację komórek krwiotwórczych lub leczenie schematami zawierającymi rytuksymab. W skriningu pacjentów z grup podwyższonego ryzyka w związku z planowanym leczeniem kierunku należy uwzględnić oznaczanie HBsAg. W niektórych populacjach powinno się również rozważyć oznaczanie przeciwciał anti-HBc. Nie ma dowodów naukowych na zasadność oznaczania przeciwciał anti-HBs. W przypadku, gdy wykryto przewlekłe zapalenie wątroby HBV, terapia przeciwwirusowa powinna być rozważona przed oraz w trakcie chemioterapii w celu zredukowania ryzyka R-HBV. Skrining oraz leczenie w kierunku HBV nie powinien opóźniać chemioterapii.</p>	<p>Brak konkretnych zaleceń odnośnie do lamiwudyny. Zaleca się ogólnie stosowanie leków przeciwwirusowych.</p>

Wytyczne, metodyka wytycznych	Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu	Zalecenia dot. lamiwudyny
<p>Wytyczne praktyki klinicznej KDIGO w zakresie opieki na pacjentami po przeszczepieniu nerki (KDIGO 2009)</p> <p>Klasyfikacja siły zaleceń: 1 – rekomenduje się, 2 – sugeruje się</p> <p>Klasyfikacja jakości dowodów: A – wysoka, B – umiarkowana, C – niska, D – bardzo niska</p>	<p><u>Profilaktyczna terapia u chorych HBV-dodatnich po przeszczepieniu wątroby</u></p> <p>Możliwe jest stosowanie terapii immunosupresyjnej u biorców przeszczepu nerki z zakażeniem HBV (2D).</p> <p>Sugeruje się, iż terapia interferonowa powinna nie powinna być stosowana u biorców przeszczepu nerki zarażonych HBV (2C).</p> <p>Profilaktyka z użyciem tenofowiru, entekawiru lub lamiwudyny zalecana jest wśród pacjentów HBsAg pozytywnych (2B). Tenofowir i entekawir są preferowane z uwagi na niższe prawdopodobieństwo wystąpienia oporności na leczenie u pacjenta.</p> <p>U pacjentów, u których wystąpiła oporność na lamiwudynę zaleca się stosowanie adefowiru lub tenofowiru (2D).</p> <p>U pacjentów HBsAg negatywnych zaleca się zastosowanie dawki przypominającej szczepienia w kierunku HBV (2D).</p>	<p>W ocenianej populacji zaleca się zastosowanie dawki przypominającej szczepienia przeciwko HBV. Wytyczne nie odnoszą się do możliwości stosowania lamiwudyny u pacjentów HBsAg(-)</p>
<p>Profilaktyka zakażeń HBV u pacjentów poddawanych terapii immunosupresyjnej (Marzano 2007)</p> <p>Siła i jakość rekomendacji została oceniona w skali PNGL. Jakość dowodów: I – więcej niż jedno badanie RCT, II – jedno badanie RCT, III – badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną lub ich metaanaliza, IV – retrospektywne badania z grupą kontrolną lub ich metaanaliza, V – seria przypadków, badania bez grupy kontrolnej, VI – opinia ekspercka</p> <p>Siła zaleceń: A – silna rekomendacja, B – rekomendacja pozytywna z zastrzeżeniami, C – niejasna, D – nie rekomendowane, E – nie zalecane</p>	<p><u>Profilaktyka zakażeń HBV u pacjentów poddawanych terapii immunosupresyjnej</u></p> <p>U pacjentów z chorobą nieaktywną, zaleca się uniwersalną profilaktykę przeciwwirusową, która powinna być kontynuowana przez cały okres leczenia immunosupresyjnego (BV).</p> <p>U pacjentów HBsAg-negatywnych możliwe są dwie drogi prowadzenia terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów leczonych immunosupresyjnie terapiami o umiarkowanym działaniu immunosupresyjnym (ABVD, schemat 21-dniowy CHOP) zaleca się stosowanie profilaktyki celowanej (np. w momencie wykrycia HBV DNA) (BVI). - U pacjentów poddawanych silnej terapii immunosupresyjnej (np. z użyciem fludarabiny) zaleca się stosowanie uniwersalnej profilaktyki., szczególnie w przypadku pacjentów z przebytym HBV (CVI). <p><u>Profilaktyka zakażeń HBV u pacjentów poddawanych przeszczepieniu wątroby</u></p> <p>Zaleca się stosowanie uniwersalnej profilaktyki przeciwwirusowej u wszystkich pacjentów HBsAg-pozytywnych po przeszczepieniu wątroby (AIII) – u pacjentów z nieaktywną chorobą oraz niewykrywalnym HBV DNA lub HBV DNA na granicy wykrywalności, zleca się długoterminową profilaktykę HBIG (AIII)</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do możliwości stosowania lamiwudyny. Wytyczne zlecają stosowanie przeciwwirusowej profilaktyki uniwersalnej lub celowanej, jednak nie definiują składu tejsze profilaktyki.</p>
<p>Zalecenia dotyczące opieki nad dziećmi z zakażeniem HBV i HCV kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby i/lub nerki oraz po transplantacji (Pawłowska 2006)</p> <p>Zasady postępowania opracowano w oparciu o: 1. Zalecenia Komitetu Ekspertów dotyczące postępowania u dzieci zakażonych HBV i/lub HCV w okresie przed i po transplantacji wątroby. 2. Zalecenia Sekcji Pediatricznej Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych dotyczące standardów leczenia wzw typu B i C u dzieci. 3. Standardy leczenia przewlekłego wzw typu B. 4. Zalecenia zawarte w Programach Terapeutycznych NFZ na rok 2005 i 2006.</p>	<p><u>Postępowanie u dzieci przed planowanym przeszczepieniem wątroby po przebytym zakażeniu HBV bez czynnej replikacji wirusa (z ujemnym wynikiem HBV DNA w badaniu PCR) jest uzależnione od serologicznych markerów HBV.</u></p> <p>a. HbsAg-dodatni, antyHBe-dodatni, antyHBc-dodatni, HBV DNA-ujemny: nie ma konieczności leczenia przed przeszczepem; wskazane wykonywanie jakościowego badania HBV DNA metodą PCR co 2-3 miesiące, w oczekiwaniu na transplantację wątroby.</p> <p>b. HBsAg-ujemny, antyHBs-dodatni, antyHBc-dodatni, HBV DNA-ujemny: nie ma konieczności leczenia przed przeszczepem; należy monitorować stężenie przeciwciał anty-HBs w surowicy i wykonać szczepienie przeciw HBV w przypadku, gdy stężenie tych przeciwciał jest niższe od 300 IU/ml.</p> <p>Postępowanie z pacjentami z grupy ryzyka wznowy przebytego zakażenia HBV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci HBsAg-ujemni, anty-HBc-dodatni, HBV DNA-ujemni lub biorcy przeszczepu od dawcy anty-HBc-dodatniego. - monitorować stężenie anty-HBs, doszczepiać szczepionką anty-HBV w celu utrzymania minimalnego stężenia anty-HBs > 200 IU/ml. Gdy mimo doszczepiania, anty-HBs < 200 IU/ml – podać HBIG. Gdy nie uda się uzyskać ochronnego stężenia anty-HBs (>200 IU/ml) wskazane leczenie lamiwudyną. 	<p>Leczenie lamiwudyną zalecane jest wyłącznie w przypadku braku możliwości doszczepiania pacjenta.</p>

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających lamiwudynę u pacjentów leczonych rytuksymabem lub po przeszczepieniu narządów. Wyszukiwanie aktualizujące przeprowadzono dnia 03.06.2019 r. w bazach PubMed, Embase oraz *The Cochrane Library*. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 04.04.2016 r. (lub rok 2016 – w zależności od możliwości danej bazy danych), tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie BOR.434.9.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy, zgodnie z raportem BOR.434.9.2016.

„Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (04.04.2016). Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu case series (niekomparatywne) oceniające analizowaną interwencję.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych, przez dwóch niezależnych analityków. W sytuacji spornej wybór rozstrzygany był na drodze konsensusu. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Kwerendy i wyniki przeszukiwania zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z diagramem PRISMA.”

Tabela 3. Kryteria włączenia do przeglądu literatury

Opis	Komentarz
<u>Populacja</u> : pacjenci po zabiegu transplantacji narządu lub pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka i leczeni rytuksymabem, u których stwierdza się przeciwciała anti-HBc total oraz nie stwierdza się HBsAg i HBV DNA.	O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla ocenianej populacji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów z ocenianym wskazaniem przekraczał 50% całkowitej populacji.
<u>Interwencja</u> : lamiwudyna	O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla ocenianej interwencji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów, którym podawano ocenianą interwencję przekraczał 50% całkowitej populacji.
<u>Komparator</u> : dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
Rodzaj badania: – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, – serie przypadków, – opisy przypadków. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków.

Opis	Komentarz
<p>Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; nawrót zakażenia HBV; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.</p>	<p>Wykluczano badania, w których skuteczność oceniano wyłącznie przy użyciu surogatowych punktów końcowych.</p>

Do raportu Agencji włączano publikacje dostępne w języku polskim i angielskim. Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 5.2 do niniejszego raportu.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono 12 publikacji, z czego 5 dotyczyło stosowania lamiwudyny u pacjentów leczonych rytuksymabem, 6 dotyczyło pacjentów po zabiegu przeszczepienia narządów, natomiast 1 praca uwzględniała oba analizowane wskazania (przegląd systematyczny z metaanalizą Zhang 2017).

Badania włączone dla oceny stosowania lamiwudyny u pacjentów z chłoniakami leczonych rytuksymabem:

- 2 badania wtórne: Merli 2016, Ozoya 2016.
- 3 badania pierwotne: Castelli 2016 (badanie retrospektywne), Kusumoto 2018 (analiza post-hoc 2 RCT), Leglio 2018 (badanie retrospektywne).

Badania włączone dla oceny stosowania lamiwudyny u pacjentów po przeszczepieniu narządów:

- 2 badania wtórne: Siyahian 2018, Zheng 2016.
- 4 badania pierwotne: Lee 2017 (RCT), Miao 2017 (badanie retrospektywne), Udayakumar 2018 (badanie retrospektywne), Wong 2019 (badanie retrospektywne).

3.1.3. Wyniki analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Poniżej przedstawiono skrótowo wyniki i wnioski autorów odnalezionych w ramach przeglądu aktualizacyjnego publikacji.

Zhang 2017

Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, do którego autorzy włączyli 28 publikacji dotyczących 5 różnych sposobów profilaktyki reaktywacji HBV (lamiwudyna, entekawir, adefowir, tenofowir i telbiwudyna) obejmujących 1 478 pacjentów. Do przeglądu włączono badania dotyczące pacjentów hematologicznych oraz po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Wszystkie, poza telbiwudyną, interwencje wykazały IS przewagę nad brakiem profilaktyki. Interwencją najskuteczniejszą w profilaktyce okazał się tenofowir (90% prawdopodobieństwo, że terapia jest najskuteczniejsza), potem entekawir (88%) – brak różnic IS pomiędzy tymi interwencjami. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, odnośnie reaktywacji HBV, można stwierdzić IS przewagę entekawiru (OR=0,24; 95% CI: 0,10-0,60) i tenofowiru (OR=0,04; 95% CI: 0,00-0,59) nad lamiwudyną, brak różnic IS pomiędzy lamiwudyną a adefowirem i telbiwudyną, oraz IS przewagę lamiwudyny na brakiem profilaktyki (brak profilaktyki vs lamiwudyna, OR=6,72; 95% CI: 3,93 – 12,94).

Autorzy wnioskują, że tenofowir i entekawir są najbardziej obiecującymi interwencjami w prewencji reaktywacji HBV u pacjentów z chorobami hematologicznymi lub po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

Pacjenci z chłoniakiem leczeni rytuksymabem:

Merli 2017

Opracowanie wtórne. U pacjentów z chłoniakiem pozytywny wynik testu serologicznego na wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C (HBV i HCV) pociąga za sobą istotne konsekwencje terapeutyczne. U pacjentów zakażonych HBV profil serologiczny aktywnego (dodatniego HBsAg) lub wyleczonego (HBsAg-ujemny / anty-HBcAb-dodatni) zakażenia jest związany z różnicowym ryzykiem reaktywacji wirusa podczas terapii opartej na rytuksymabie i wymaga odpowiednich strategii monitorowania i profilaktyki przeciwwirusowej. W niniejszym przeglądzie podsumowano aktualne dowody dotyczące ryzyka reaktywacji HBV u pacjentów poddawanych leczeniu opartym na rytuksymabie oraz dotyczące odpowiednich opcji profilaktyki przeciwwirusowej za pomocą **lamiwudyny**, entekawiru lub tenofowiru, a także strategii wyprzedzającej u pacjentów z ujemnym wynikiem

oznaczenia HBsAg/HBcAb. Ponadto przeprowadzono przegląd wcześniejszych doświadczeń z terapią przeciwwirusową opartą na IFN, jak również przeprowadzono przegląd ostatnich badań nad zastosowaniem bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych u pacjentów z powiązanymi z HCV chłoniakami łagodnymi lub chłoniakami rozszianymi z dużych komórek B (DLBCL).

W prospektywnym randomizowanym badaniu wykazano wyższość profilaktyki z zastosowaniem entekawiru nad lamiwudyną w zmniejszaniu ryzyka reaktywacji HBV (6,6% w porównaniu z 30%) i ryzyka zapalenia wątroby związanego z HBV (0% w porównaniu z 13,3%) u pacjentów z dodatnim mianem HBsAg i chłoniakiem nie-Hodgkina poddawanych terapii R-CHOP. W przypadku pacjentów z chłoniakiem nie-Hodgkina i ujemnym HBsAg / dodatnim anty-HBc na terapii rytuksymabem można przyjąć dwie strategie: „wyprzedzającą” terapię anty-HBV lub „uniwersalną profilaktykę” za pomocą entekawiru lub lamiwudyny.

Opinia eksperta: Profilaktyka entekawirem lub tenofowirem jest zalecana u pacjentów z dodatnim mianem HBsAg, podczas gdy uniwersalna profilaktyka z zastosowaniem **lamiwudyny** może być preferowana u pacjentów z HBsAg-ujemnym / anty-HBc-dodatnim mianem. U bezobjawowych pacjentów z chłoniakiem indolentnym związanym z HCV, w ramach pierwszej linii należy zastosować terapię przeciwwirusową w oparciu o bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe, podczas gdy w DLBCL wdrożenie tej terapii powinno nastąpić po całkowitej remisji wywołanej immunochemoterapią.

Ozoya 2016

Opracowanie wtórne dotyczące pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym poddawanych terapii, którzy są w grupie zwiększonego ryzyka reaktywacji HBV. Rytuksymab jest dobrze przebadany w kontekście reaktywacji HBV, ale nowsze leki również z tym powiązane. W niniejszym przeglądzie uwzględniono nowe leki podejrzone o chłoniaka. Przeciwciała anty-CD20 nadal są głównym lekiem, który może doprowadzić do reaktywacji HBV, a wskaźniki reaktywacji HBV spadły wraz ze wzrostem świadomości. Reaktywacja HBV jest rzadkością w przypadku stosowania innych, nowszych leków. Entekawir i lamiwudyna pozostają lekami z wyboru w celu zapobiegania reaktywacji HBV u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.

Kusumoto 2018

Analiza post-hoc dwóch badań RCT. Pacjenci z chłoniakiem typu B, leczeni obinutuzumabem lub chemioterapią opartą na rytuksymabie. Celem badania była ocena ryzyka reaktywacji HBV u pacjentów z chłoniakiem typu B, leczonych obinutuzumabem lub chemioterapią opartą na rytuksymabie. W przypadku wystąpienia reaktywacji HBV, chemioterapia była wstrzymana, a rozpoczęto leczenie analogiem nukleozydów (m.in. **lamiwudyna**). Chemioterapię przerywano w momencie przekroczenia HBV DNA 100 IU/mL. Profilaktyczne wprowadzenie analogu nukleozydów zależało od decyzji badacza. Wśród 326 pacjentów po ustąpieniu zakażenia HBV, u 27 pacjentów (8,2%) zaobserwowano reaktywację wirusa. Wśród 232 pacjentów bez profilaktycznego podania analogu nukleozydów, u 25 pacjentów (10,8%) wystąpiła reaktywacja wirusa. Natomiast wśród 94 pacjentów otrzymujących profilaktycznie analog nukleozydów u 2 chorych (2,1%) odnotowano reaktywację wirusa, w tym u 1 pacjenta po zaprzestaniu terapii analogiem, a u drugiego podczas leczenia profilaktycznego lamiwudyną.

Autorzy wnioskują, że profilaktyczne leczenie analogami nukleozydów może zapobiegać pojawieniu się reaktywacji wirusa, szczególnie w populacji pacjentów z wysokim ryzykiem.

Leglio 2018

Badanie retrospektywne. Pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym i anty-HBc pozytywni (HBsAg negatywni), leczeni chemioterapią zawierającą rytuksymab. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa **lamiwudyny** w profilaktyce reaktywacji HBV. Podczas 39-miesięcznego okresu obserwacji (21 mies. terapii **lamiwudyną** i 27 mies. dodatkowych po zaprzestaniu terapii) u 1 pacjenta na 85 badanych (2%) odnotowano reaktywację HBV po 31 miesiącach od zakończenia terapii **lamiwudyną** i podczas leczenia nowym schematem leków immunosupresyjnych (bez profilaktycznego podania lamiwudyny). U 22 na 63 pacjentów (35%) miano anty-HBs spadło o 50%, w tym u 12 osób zaobserwowano anty-HBs negatywny. 17 pacjentów (20%) zmarło z powodu progresji nowotworu.

Autorzy badania wnioskują, że profilaktyczne leczenie **lamiwudyną** jest bezpieczne i skuteczne w zapobieganiu reaktywacji HBV u HBsAg-negatywnych/HBc-pozytywnych pacjentów przyjmujących chemioterapię zawierającą rytuksymab.

Castelli 2016

Badanie retrospektywne dotyczące pacjentów z chłoniakiem nieziarniczym poddanych chemioterapii zawierającej rytuksymab. Celem badania było określenie częstości występowania reaktywacji HBV u pacjentów powyżej 65 r.ż. z chłoniakiem nieziarniczym, poddanych chemioterapii zawierającej rytuksymab. W badaniu oceniono 85 nowo zdiagnozowanych pacjentów z HBV, otrzymujących chemioterapię zawierającą rytuksymab.

Wszyscy pacjenci otrzymali lamiwudynę. U 9 pacjentów (10%) zaobserwowano reaktywację HBV oraz zapalenie wątroby typu B. Wszyscy pacjenci z reaktywacją HBV otrzymali entekawir i wyzdrowieli bez dalszych konsekwencji. Reaktywacja HBV częściej występowała u pacjentów po ok. 5 cyklach chemioterapii skojarzonej R-CHOP (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) lub w trakcie leczenia fludarabiną. Wskaźnik VBK (ang. viral breakthrough – zdolność wirusa do wykształcenia lekooporności) w badanej populacji jest wysoki, biorąc pod uwagę, że pacjenci byli na początku z wynikiem negatywnym badania DNA HBV.

Autorzy sugerują, że profilaktyka **lamiwudyną** w tej populacji może być niewystarczająca.

Pacjenci po przeszczepieniu narządów:

Siyahian 2018

Przegląd systematyczny z metaanalizą. Pacjenci poddawani allogenicznej transplantacji krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) są obarczeni bardzo wysokim ryzykiem reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBVr). Lamiwudyna jest powszechnie stosowana w ramach profilaktyki HBVr u pacjentów wysokiego ryzyka poddanych allo-HSCT. Niestety, skuteczność profilaktyki maleje ze względu na rozwój szczepów HBV opornych na leki. Ze względu na dostępność nowych leków przeciwwirusowych, takich jak entekawir, telbivudyna, adefowir i tenofowir, ważne jest, aby ocenić ich rolę w profilaktyce HBVr. Przeprowadzono kompleksowe przeszukanie siedmiu baz danych w celu oceny skuteczności profilaktyki przeciwwirusowej pacjentów po allo-HSCT wobec HBVr (PubMed / Medline, Embase, Scopus, Cochrane Library, Web of Science, CINAHL i ClinicalTrials.gov - 21 czerwca 2017). Zidentyfikowano 10 badań obejmujących 2 067 pacjentów poddanych allo-HSCT, które głównie oceniały stosowanie lamiwudyny i entekawiru w ramach profilaktyki HBVr (brak lub niewielka ilość danych na temat adefowiru, telbivudyny i tenofowiru).

Wyniki metaanalizy sugerują, że entekawir jest bardzo skuteczny przeciwko HBVr, choć dalsze badania kliniczne są wymagane w celu przetestowania skuteczności nowych leków przeciwwirusowych i oceny zagrożeń związanych z lekoopornością. Lamiwudyna przy długotrwałym stosowaniu może indukować oporność, ale zjawisko to nie jest dobrze udokumentowane w populacji allo-HSCT. Zagregowane dane ujawniają, że skuteczność profilaktyczna w zakresie reaktywacji HBV po zastosowaniu lamiwudyny jest gorsza w porównaniu z entekawirem.

Zheng 2016

Metaanaliza sieciowa porównująca skuteczność doustnych analogów nukleotydów w profilaktyce reaktywacji HBV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Uwzględnione w porównaniu interwencje to: lamiwudyna, entekawir, tenofowir, adefowir, lamiwudyna+adefowir oraz lamiwudyna+tenofowir.

Entekawir wykazał najwyższą skuteczność w prewencji reaktywacji HBV. W przypadku porównania entekawiru z lamiwudyną wykazano różnicę IS na korzyść entekawiru (OR=4,62; 95% CI: 1,75-11,39). W przypadku porównania entekawiru z pozostałymi uwzględnionymi opcjami nie wykazano różnic istotnych statystycznie, entekawir vs: lamiwudyna+tenofowir (OR=2,00; 95% CI: 0,02-183,29), lamiwudyna+adefowir (OR=2,83; 95% CI: 0,18-33,57), tenofowir (OR=1,11; 95% CI: 0,22-5,80), adefowiru (OR=3,78; 95% CI: 0,59-22,16).

Autorzy wnioskują, że entekawir jest najlepszą opcją profilaktyki reaktywacji HBV (31% prawdopodobieństwa) i jest to opcja preferowana.

Wong 2019

Badanie retrospektywne, którego celem była ocena wpływu anty-HBc dodatnich graftów wątroby na przeżycie i ryzyko infekcji *de novo* HBV po przeszczepieniu wątroby (LT). Badanie obejmowało wszystkich dorosłych biorców ze szpitala Queen Mary w Hong Kongu po przeszczepieniu wątroby od 2000 do 2015 r. Informacje zostały pobrane z utworzonej prospektywnie bazy danych. W grupie pacjentów anty-HBc dodatnich zastosowano profilaktykę przeciwwirusową w postaci monoterapii analogami nukleotydów – wszyscy pacjenci stosowali lamiwudynę, w przypadku dowodów oporności przechodzili na stosowanie entekawiru. Podczas okresu badania przeprowadzono łącznie 964 LT, wśród których 416 dawców (43,2%) było anty-HBc dodatnich, a 548 (56,8%) - ujemnych. Mediana okresu obserwacji wynosiła 7,8 roku. Wyniki w zakresie zdarzeń okołoperacyjnych (zgony w szpitalu, powikłania, dysfunkcja pierwotna i opóźniona czynność przeszczepu) były podobne w obu grupach. 1-, 5- i 10-letnie wskaźniki przeżycia przeszczepu był porównywalne w grupie anty-HBc dodatniej (93,3%, 85,3% i 76,8%) i anty-HBc ujemnej (92,5%, 82,9% i 78,4%, p = 0,944). Wskaźniki 1-, 5- i 10-letnich przeżywalności pacjentów wyniosły 94,2%, 87% i 79% w grupie anty-HBc+ i były podobne do wskaźników uzyskanych w drugiej grupie (93,5%, 84% i 79,7%, p = 0,712). Było 108 HBsAg ujemnych biorców, którzy otrzymali anty-HBc dodatnie przeszczepy. Wśród nich, w ramach profilaktyki 64 stosowało lamiwudynę

a 44 entekawir. Ryzyko wystąpienia *de novo* HBV wynosiło 3/108 (2,8%), a wszystkie wznovy miały miejsce u pacjentów stosujących **lamiwudynę**. Stwierdzono 659 HBsAg pozytywnych pacjentów, z czego 308 (46,7%) pacjentów otrzymało anti-HBc pozytywne grafty. Ryzyko nawrotu HBV było podobne w obu grupach. Status anti-HBc u dawców nie miał wpływu na długoterminowe przeżycie pacjenta i przeszczepu niezależnie od typu graftu.

Udayakumar 2018

Badanie retrospektywne obejmowało pacjentów, którzy otrzymali przeszczep wątroby od anti-HBc dodatnich żywych dawców w latach 2006 - 2016 w instytucie autorów badania (Amrita Vishwa Vidyapeetham, Indie). Na 22 biorców (mężczyźni w wieku średnio 45,4 lat, zakres: 18-64 lat) u 4 pacjentów przedoperacyjnie stwierdzono obecność powierzchniowego antygenu wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) – po transplantacji otrzymali oni entekawir. Jeden spośród tych pacjentów, który tymczasowo przerwał stosowanie entekawiru miał nawrót zapalenia wątroby typu B w 39 miesiącu po transplantacji. Spośród 13 biorców nieimmunologicznych [przeciwiała powierzchniowego zapalenia wątroby typu B (anty-HB) < 10 mIU/ml] 8 przepisało lamiwudynę (100 mg dziennie) w ramach monoprofilaktyki. 4 pacjentów, którzy dotychczas kontynuują terapię pozostają HBV negatywni. Spośród pozostałych czterech, dwóch zmarło na skutek wtórnej posocznicy niezwiązanej z zapaleniem wątroby typu B, a dwóch po przerwaniu terapii doznało reaktywacji zapalenia wątroby typu B. Lamiwudynę pominięto w przypadku pięciu pacjentów bez odporności, trzech z nich doznało reaktywacji zapalenia wątroby typu B, podczas gdy dwóch miało ujemny wynik HBV. Miano anti-HBs świadczące o odporności dotyczyło pięciu pacjentów. W okresie od 4 do 8 lat obserwacji, trzech pacjentów nadal pozostało odpornych bez profilaktyki, natomiast u dwóch odporność ustała z przyczyn niezwiązanych z zapaleniem wątroby typu B. W następstwie detekcji infekcji wirusa zapalenia wątroby typu B, pięciu pacjentów rozpoczęło terapię tenofowirem 300 mg raz dziennie.

Jest niezwykle ważne, aby przez całe życie obejmować profilaktyką środkiem przeciwwirusowym biorców bez odporności względem HBV.

Miao 2017

Badanie retrospektywne, którego celem było określenie konsekwencji odstawienia lamiwudyny u biorców przeszczepu nerki, w warunkach immunosupresji, z nieaktywnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). Retrospektywnie przeanalizowano dane biorców pozytywnych względem powierzchniowych antygenów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg), z obniżoną odpornością, gdzie **lamiwudynę** wycofano po przeszczepieniu wraz z redukcją dawki immunosupresantu, przyjętych do szpitala pomiędzy 2005 a 2012. Do badania włączono ostatecznie trzech pacjentów w wieku 33, 42 i 33 lat. Wszyscy doświadczyli zapalenia wątroby w okresie 2-3 miesięcy po odstawieniu lamiwudyny. Poziomy DNA HBV w surowicy wynosiły $2,5 \times 10^7$, $3,4 \times 10^4$ i 4×10^3 IU/ml odpowiednio. Po ponownym wprowadzeniu lamiwudyny u tych pacjentów doszło do szybkiej supresji wirusa. Niestety, czynność wątroby nadal ulegała pogorszeniu z ciężką żółtaczką, koagulopatią i encefalopatią. Wszyscy pacjenci zmarli z powodu ostrej niewydolności wątroby w sześć miesięcy po wystąpieniu zapalenia wątroby na skutek wycofania leku.

Terapię lamiwudyną należy kontynuować tak długo, jak długo trwa leczenie immunosupresyjne.

Lee 2017

Badanie RCT obejmujące pacjentów po przeszczepieniu wątroby. Przewlekła choroba nerek jest częstą komplikacją po przeszczepieniu wątroby. Wykorzystanie telbivudyny w profilaktyce nawrotów HBV u tych właśnie pacjentów niesie dodatkowe efekty zdrowotne w zakresie poprawy czynności nerek. 120 pacjentów po przeszczepieniu wątroby z profilaktycznym leczeniem **lamiwudyną** zostało zrandomizowanych do grupy – kontynuacji leczenia (60 pacjentów) oraz do grupy – zastosowania telbivudyny w miejsce **lamiwudyny** (60 osób).

W badaniu zaobserwowano u pacjentów stosujących telbivudynę w miejsce **lamiwudyny** poprawę w zakresie czynności nerek. Jednak podczas leczenia odnotowano częste występowanie zapalenia wielonerwowego, które należy dokładnie monitorować.

Dane z raportu BOR.434.9.2016:

„Skuteczność praktyczna i kliniczna: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczenioborców po przeszczepach

Do analizy klinicznej włączono pięć publikacji, stanowiących przegląd systematyczny literatury oceniających skuteczność lamiwudyna w profilaktyce nawrotu HBV pacjentów po transplantacji narządów. W dwóch publikacjach autorzy przeprowadzili metaanalizę wyników. Dowody skuteczności lamiwudyny nie wykazują

istotnej statystycznie przewagi nad monoterapią HBIg lub nad terapią złożoną lamiwudyna + HBIg w zakresie częstości występowania nawrotu HBV.

Skuteczność praktyczna i kliniczna: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami leczonych rytuksymabem

W odnalezionych analizach retrospektywnych (7 badań) reaktywacja wirusa HBV występowała u od 4% do 66,7% pacjentów. Wyższe odsetki reaktywacji wirusa obserwowano u pacjentów HBsAg-dodatnich, niższe u pacjentów HBsAg-ujemnych. W jedynym włączonym do analizy badaniu randomizowanym Viganò 2015, opublikowanym w postaci abstraktu konferencyjnego, do którego włączono 67 pacjentów HBsAg-negatywnych, anti-HBc-pozytywnych, u żadnego z pacjentów nie odnotowano reaktywacji wirusa HBV w medianie czasu obserwacji 20 miesięcy.

Bezpieczeństwo

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: złe samopoczucie i zmęczenie, zakażenia dróg oddechowych, dyskomfort w obrębie gardła i migdałków, bóle głowy, dyskomfort i bóle brzucha, nudności, wymioty i biegunka”.

Poniżej przedstawiono szczegółowo informacje przedstawione w raporcie BOR.434.9.2016.

Pacjenci po przeszczepieniu narządów:

„Do analizy klinicznej włączono pięć publikacji, stanowiących przeglądy systematyczne literatury oceniające skuteczność lamiwudyna w profilaktyce nawrotu HBV pacjentów po transplantacji narządów. W dwóch publikacjach autorzy przeprowadzili metaanalizę wyników. Dowody skuteczności lamiwudyny nie wykazują istotnej statystycznie przewagi nad monoterapią HBIg lub nad terapią złożoną lamiwudyna + HBIg w zakresie częstości występowania nawrotu HBV.

Poniżej zestawiono wyniki 5 przeglądów systematycznych literatury włączonych do analizy skuteczności klinicznej lamiwudyny u pacjentów po przeszczepieniu narządu.

Tabela 4. Podsumowanie dowodów naukowych dot. postępowania w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B u pacjentów po przeszczepach dla lamiwudyny (w nawiasie podano referencje badań randomizowanych włączonych do danego przeglądu systematycznego literatury)

Dowody naukowe, metodyka	Wnioski autorów przeglądu dotyczące terapii lamiwudyną
<p>Profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów po przeszczepach.</p> <p>Przegląd systematyczny i metaanaliza Zhang 2013.</p> <p>Nie sprecyzowano przedziału czasowego, którym objęto wyszukiwanie publikacji. Przeszukano bazy: EMBSAE, PubMed, Cochrane.</p> <p>Do metaanalizy włączono 4 badania z randomizacją (162 pacjentów) (Buti 2003, Buti 2007, Park 2002, Lee 2001).</p>	<p>Porównywano następujące strategie leczenia: monoterapia HBIg vs. monoterapia lamiwudyną vs. terapia złożona lamiwudyna + HBIg (metaanaliza sieciowa).</p> <p>Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie RR dla nawrotu HBV.</p> <p>Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu HBV dla ocenianych interwencji wyniosło odpowiednio (całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia reaktywacji; prawdopodobieństwo wystąpienia reaktywacji HBV w ciągu jednego roku obserwacji): HBIg (18%; 1%), lamiwudyna (32%; 42%), lamiwudyna + HBIg (50%; 57%)</p>
<p>Porównanie różnych strategii profilaktyki reaktywacji zakażeń HBV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.</p> <p>Przegląd systematyczny Saab 2010.</p> <p>Wyszukiwaniem objęto publikacje wydane do końca czerwca 2009. Przeszukano bazy: MEDLINE, Cochrane</p> <p>Do przeglądu włączono 13 badań bez randomizacji.</p>	<p>Dowody naukowe nie pozwalają na wykazanie różnicy pomiędzy profilaktyką łączoną HBIg z lamiwudyną a monoterapią lamiwudyną u pacjentów HBV DNA (-), którym przeszczepiono HBcAb(+) wątrobę. Monoterapia lamiwudyną wykazała podobną skuteczność przy dużo niższym koszcie w porównaniu z terapią łączoną.</p> <p>Zaleca się stosowanie monoterapii lamiwudyną, w związku z jej niższą ceną przy skuteczności porównywalnej z terapią łączoną HBIg z lamiwudyną.</p>
<p>Lamiwudyna i adefowir w monoterapii lub terapii złożonej z immunoglobuliną w profilaktyce reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.</p> <p>Przegląd systematyczny The Cochrane Collaboration, Katz 2010.</p> <p>Wyszukiwaniem objęto publikacje wydane do końca lutego 2010. Przeszukano bazy: EMBASE, MEDLINE, Cochrane, SCI Expanded</p> <p>Do przeglądu włączono 4 badania z randomizacją (136 pacjentów) (Park 2002, Naoumov 2001, Buti 2003, Angus 2008).</p>	<p>Dwa z włączonych badań porównywały skuteczność monoterapii lamiwudyną vs. HBIg. Głównymi punktami końcowymi ocenianymi w przeglądzie były: śmiertelność oraz wykrycie HBsAg w surowicy.</p> <p>Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między interwencjami w jakimkolwiek punkcie końcowym. Z uwagi na wysoką heterogeniczność wyników odstąpiono od wykonania metaanalizy.</p> <p>Śmiertelność całkowita była niższa w grupie lamiwudyny w porównaniu z grupą HBIg (brak różnic istotnych statystycznie) RR=0,48, 95%CI:0,21–1,09. Żaden ze zgonów nie był związany z wystąpieniem reaktywacji HBV (Park 2002). Nie odnotowano jakichkolwiek przypadków śmiertelnych w grupie lamiwudyny ani HBIg, w przypadku gdy interwencje były podawane po 6 miesiącach wstępnego stosowania HBIg (Naoumov 2001).</p> <p>Terapia łączona analogami nukleozydów i HBIg jest uznana za postępowanie standardowe po transplantacji wątroby.</p>

Dowody naukowe, metodyka	Wnioski autorów przeglądu dotyczące terapii lamiwudyną
<p>Lamiwudyna w monoterapii lub terapii złożonej z immunoglobuliną w profilaktyce reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.</p> <p>Przegląd systematyczny Chen 2010.</p> <p>Wyszukiwaniem objęto publikacje wydane do końca marca 2007. Przeszukano bazy: EMBASE, PubMed, CBMdisc, Cochrane, inne</p> <p>Do przeglądu włączono dwa badania z randomizacją (Park 2002, Lee 2001) oraz 44 badania bez randomizacji (7 prospektywnych i 37 retrospektywnych)</p>	<p>Długoterminowa profilaktyka HBIg lub lamiwudyną może zredukować ryzyko R-HBV</p> <p>Skuteczność monoterapii HBIg w zapobieganiu R-HBV była zróżnicowana i wynosiła od 3,7% do 65%. Skuteczność monoterapii lamiwudyną w zapobieganiu R-HBV była zróżnicowana i wynosiła od 3,8% do 40,4%. Zgodnie z wnioskami autorów długoterminowa profilaktyka wysoką dawką HBIg połączoną z lamiwudyną może zredukować ryzyko R-HBV do mniej niż 10%.</p>
<p>Lamiwudyna w monoterapii lub terapii złożonej z immunoglobuliną w profilaktyce reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.</p> <p>Przegląd systematyczny i metaanaliza Rao 2009.</p> <p>Wyszukiwaniem objęto publikacje wydane do końca kwietnia 2008. Przeszukano bazy: EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, CINAHL, CNKI i DERWENT</p> <p>Do analizy włączono 6 badań randomizowanych. Jedno z badań miało szczegółowo opisaną metodę randomizacji.</p>	<p>Lamiwudyna i HBIg są rekomendowane w profilaktyce R-HBV i leczeniu lekoopornego zakażenia HBV. Nie zauważono istotnej różnicy pomiędzy dwiema terapiami (punktu końcowe: zgon, odrzucenie przeszczepu).</p> <p>Wykazano istotną statystycznie różnicę w ryzyku wystąpienia nawrotu HBV dla porównania monoterapii lamiwudyna vs. lamiwudyna + HBIg na korzyść terapii złożonej, RR=0,38, 95% CI: 0,25–0,58.</p>

Ponadto odnaleziono pierwotne badania kliniczne, które zostały włączone do przedstawionych powyżej przeglądów systematycznych literatury, których dane bibliograficzne zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Badania pierwotne.

Dane bibliograficzne publikacji	Liczba pacjentów
Chang, M. S. 2013. Prevention of de novo hepatitis B in recipients of core antibody-positive livers with lamivudine and other nucleos(t)ides: A 12-year experience. <i>Transplantation</i> 95:960–965.	119
Vizzini, G. 2011. Lamivudine monoprophyllaxis for de novo HBV infection in HBsAg-negative recipients with HBcAb-positive liver grafts. <i>Clinical Transplantation</i> 25:E77–E81.	45
Chotiyaputta, W. 2010. Long-term efficacy of nucleoside monotherapy in preventing HBV infection in HBsAg-negative recipients of anti-HBc-positive donor livers. <i>Hepatology International</i> 4:707–715.	20
Prakoso, E. 2006. Long-term lamivudine monotherapy prevents development of hepatitis B virus infection in hepatitis B surface-antigen negative liver transplant recipients from hepatitis B core-antibody-positive donors. <i>Clinical Transplantation</i> 20:369–373.	18
Yaprak, O., M. Dayangac, D. Balci, T. Demirbas, Y. Yuzer, and Y. Tokat. 2010. Use of livers from hepatitis B core antibody positive donors in living donor liver transplantation. <i>Hepatology</i> 57:1268–1271.	18
Kobak, A. C. 2007. Living Donor Liver Transplantation From Hepatitis B Core Antibody Positive Donors. <i>Transplantation Proceedings</i> 39:1488–1490.	16
Xi, Z. F. 2013. De novo hepatitis B virus infection from anti-HBc-positive donors in pediatric living donor liver transplantation. <i>Journal of Digestive Diseases</i> 14:439–445.	11
Harzallah, K., W. Haddad, M. Haloues, K. El, I., N. B. Romdhane, H. B. Abdallah, R. Bouali, M. N. Abdelli, J. Hmida, and J. Manaa. 2013. Pre-emptive treatment of hepatitis B infection by lamivudine in two Tunisian renal transplant recipients. <i>Saudi J. Kidney Dis. Transpl.</i> 24:1195–1198.	2

Pacjenci z chłoniakiem leczeni rytuksymabem:

„W odnalezionych analizach retrospektywnych reaktywacja wirusa HBV występowała u 4% do 66,7% pacjentów. Wyższe odsetki reaktywacji wirusa obserwowano u pacjentów HBsAg-dodatnich, niższe u pacjentów HBsAg-ujemnych. W jedynym włączonym do analizy badaniu randomizowanym Vigano 2015, opublikowanym w postaci abstraktu konferencyjnego, do którego włączono 67 pacjentów HBsAg-negatywnych, anty-HBc-pozytywnych, u żadnego z pacjentów nie odnotowano reaktywacji wirusa HBV w trakcie prowadzenia profilaktyki lamiwudyną w medianie czasu obserwacji 20 miesięcy.

W ramach przeglądu systematycznego literatury odnaleziono następujące analizy retrospektywne spełniające kryteria włączenia. Nie odnaleziono publikacji wyższej jakości.

Tabela 6. Analizy retrospektywne.

Dane bibliograficzne publikacji	Liczba pacjentów
Chen XQ, Peng JW, Lin GN, Li M, Xia ZJ. 2012. The effect of prophylactic lamivudine on hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing prolonged rituximab therapy. <i>Medical Oncology</i> 29: 1237–41.	50
Kim, J. S. 2007. Long-term outcome after prophylactic lamivudine treatment of hepatitis B virus reactivation in non-Hodgkin's lymphoma. <i>Yonsei Medical Journal</i> 48:78–89.	24
Kim, S. J., C. Hsu, Y. Q. Song, K. Tay, X. N. Hong, J. Cao, J. S. Kim, H. S. Eom, J. H. Lee, J. Zhu, K. M. Chang, A. H. Reksodiputro, D. Tan, Y. T. Goh, J. Lee, T. Intragumtornchai, W. J. Chng, A. L. Cheng, S. T. Lim, C. Suh, Y. L. Kwong, and W. S. Kim. 2013. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. <i>Eur. J. Cancer</i> 49:3486–3496.	162
Li, H.-R. 2011. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. <i>Journal of Viral Hepatitis</i> 18:877–883.	54
Tsutsumi, Y. 2009. Analysis of reactivation of hepatitis B virus in the treatment of B cell non-Hodgkin's lymphoma in Hokkaido. <i>Annals of Hematology</i> 88:375–377.	25
Wang, Y. H., L. Fan, L. Wang, R. Zhang, J. Xu, C. Fang, J. Y. Li, and W. Xu. 2013. Efficacy of prophylactic lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. <i>Support. Care Cancer</i> 21:1265–1271.	69
Yeo W, Chan TC, Leung NWY, 2009. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 27:605–11.	24

Poniżej zestawiono wyniki analiz retrospektywnych dla punktu końcowego reaktywacja zakażenia HBV.

Tabela 7. Wyniki analiz retrospektywnych dla punktu końcowego reaktywacja zakażenia HBV.

ID badania	Liczba pacjentów	Czas trwania terapii lamiwudyną	Reaktywacja HBV (%)
Chen 2012	50: profilaktyka (A), brak profilaktyki (B)	b.d.	A: 13,3%, B: 60%
Kim 2007	24	Do 12 miesięcy zakończeniu chemioterapii	4%
Kim 2013	162	6–35 miesięcy	27,8% (45/162)
Li 2011	54: entecawir (34, A), lamiwudyna (20, B)	Do 6 miesięcy zakończeniu chemioterapii	A: 0%; B:12,4%
Tsutsumi 2009	25	b.d.	16 % (4/25)
Wang 2013	A: HBsAg(+): (38); B: HBsAg(-): (31)	7–17 miesięcy	A: 15,8% (6/38) B: 6,5% (2/31)
Yeo 2009	24: profilaktyka (15, A), brak profilaktyki (9, B)	Do 8 tygodni zakończeniu chemioterapii	A: 66,7%, B: 55,5%

Ponadto odnaleziono serie przypadków i opisy przypadków spełniające kryteria włączenia do przeglądu, które zestawiono w załącznikach do niniejszego raportu (...).

Ponadto ekspert w swojej opinii wskazał wyniki badania randomizowanego, w którym oceniano skuteczność profilaktyki reaktywacji HBV lamiwudyną, które zostało opublikowane w ramach abstraktu konferencyjnego (Vigano 2015). Do badania włączono 67 pacjentów HBsAg-negatywnych, anty-HBc-pozytywnych, poddawanych chemioterapii z użyciem rytuksymabu. Lamiwudyna stosowana była przez 20 miesięcy (zakres: 5–34 miesiące). U żadnego z pacjentów nie odnotowano reaktywacji wirusa HBV w medianie czasu obserwacji 20 miesięcy (zakres: 2–60 miesięcy)".

3.1.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Zeffix

Występowanie działań niepożądanych i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (z wyjątkiem zwiększenia aktywności AIAT i CK, patrz poniżej) było podobne w grupie placebo i u pacjentów leczonych lamiwudyną. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: złe samopoczucie i zmęczenie, zakażenia dróg oddechowych, dyskomfort w obrębie gardła i migdałków, bóle głowy, dyskomfort i bóle brzucha, nudności, wymioty i biegunka.

Działania niepożądane są wymienione poniżej w zależności od układów i narządów oraz częstości występowania. Kryteria częstości są przypisane jedynie do tych działań niepożądanych, które uznano za co najmniej prawdopodobnie związane przyczynowo ze stosowaniem lamiwudyny. Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Kryteria częstości przypisane poniżej do działań niepożądanych oparte są głównie na doświadczeniu z badań klinicznych, w których uczestniczyło 1171 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B otrzymujących lamiwudynę w dawce 100 mg.

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Trombocytopenia (częstość nieznana)
- Zaburzenia układu immunologicznego: Obrzęk naczynioruchowy (rzadko)
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Zwiększenie aktywności AIAT (bardzo często). Zaostrzenie zapalenia wątroby, wykrywane głównie jako zwiększenie aktywności AIAT, zgłaszano zarówno w czasie podawania lamiwudyny, jak i po jej odstawieniu. Większość przypadków była samoograniczająca się, aczkolwiek w bardzo rzadkich przypadkach obserwowano zgon.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Wysypka, świąd (często)
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Zwiększenie aktywności CK (często); Choroby mięśni, w tym bóle i kurcze mięśniowe (często); Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (częstość nieznana)

Dzieci i młodzież:

Na podstawie ograniczonych danych dotyczących dzieci w wieku od 2 do 17 lat nie zidentyfikowano nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa, w porównaniu do dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów:

U pacjentów z zakażeniem wirusem HIV stwierdzono przypadki zapalenia trzustki i obwodowej neuropatii (lub parestezji). U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B nie obserwowano różnic w częstości występowania tych działań niepożądanych pomiędzy grupą pacjentów leczonych lamiwudyną i grupą pacjentów otrzymujących placebo.

W trakcie leczenia pacjentów zakażonych wirusem HIV kombinacją analogów nukleozydów stwierdzano przypadki kwasicy mleczanowej, czasami śmiertelne, zazwyczaj związane z ciężką hepatomegalią i stłuszczeniem wątroby. Rzadko donoszono o występowaniu kwasicy mleczanowej u pacjentów z zapaleniem wątroby typu B otrzymującym lamiwudynę.

4. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Castelli 2016	Castelli R, Ferraris L, Pantaleo G, Lambertenghi Deliliers G, Cicardi M; High rate of hepatitis B viral breakthrough in elderly non-Hodgkin lymphomas patients treated with Rituximab based chemotherapy; <i>Dig Liver Dis.</i> 2016 Nov;48(11):1394-1397. doi: 10.1016/j.dld.2016.08.113. Epub 2016 Aug 20.
Kusumoto 2018	S Kusumoto, L Arcaini, X Hong, J Jin, WS Kim, YL Kwong, M Peters, Y Tanaka, AD Zelenetz, H Kuriki, G Fingerle-Rowson, T Nielsen, E Ueda, H Piper-Lepoutre, G Sellam, K Tobinai; Managing the risk of hepatitis b virus reactivation in patients with b-cell lymphomas treated with obinutuzumab or rituximab immunochemotherapy; <i>Blood</i> , 2017, 130 added to CENTRAL: 31 March 2018 2018 Issue 3
Lee 2017	WC Lee, TH Wu, YC Wang, CH Cheng, CF Lee, TJ Wu, HS Chou, KM Chan, CS Lee; Renal Function Improvement by Telbivudine in Liver Transplant Recipients with Chronic Kidney Disease; <i>Biomed research international</i> , 2017, 2017, 9324310 added to CENTRAL: 31 May 2018 2018 Issue 5
Loglio 2019	Loglio A, Viganò M, Grossi G, Labanca S, Goldaniga M, Pompa A, Farina L, Rumi M, Corradini P, Facchetti F, Lunghi G, Baldini L, Lampertico P; Lamivudine prophylaxis prevents hepatitis B virus reactivation in anti-HBc positive patients under rituximab for non-Hodgkin lymphoma; <i>Dig Liver Dis.</i> 2019 Mar;51(3):419-424. doi: 10.1016/j.dld.2018.08.024. Epub 2018 Sep 7.
Maio 2017	Miao B, Lao XM, Lin GL; Post-transplant withdrawal of lamivudine results in fatal hepatitis flares in kidney transplant recipients, under immune suppression, with inactive hepatitis B infection; <i>Afr Health Sci.</i> 2016 Dec;16(4):1094-1100. doi: 10.4314/ahs.v16i4.27.
Merli 2017	Merli M, Rattotti S, Gotti M, Arcaini L; Antiviral therapies for managing viral hepatitis in lymphoma patients; <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2017 Mar;18(4):363-376. doi: 10.1080/14656566.2017.1288718. Epub 2017 Feb 15.
Ozoya 2016	Ozoya OO, Sokol L, Dalia S; Hepatitis B Reactivation with Novel Agents in Non-Hodgkin's Lymphoma and Prevention Strategies; <i>J Clin Transl Hepatol.</i> 2016 Jun 28;4(2):143-50. doi: 10.14218/JCTH.2016.00005. Epub 2016 Jun 15.
Siyahian 2018	Siyahian A, Malik SU, Mushtaq A, Howe CL, Majeed A, Zangeneh T, Iftikhar S, Habib S, Zahid U, Riaz IB, Warraich Z, Faridi W; Prophylaxis for Hepatitis B Virus Reactivation after Allogeneic Stem Cell Transplantation in the Era of Drug Resistance and Newer Antivirals: A Systematic Review and Meta-Analysis; <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2018 Jul;24(7):1483-1489. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.02.027. Epub 2018 Mar 12.
Udayakumar 2018	Udayakumar VP, Surendran S, Padma UD; Utilization of hepatitis B core antibody positive grafts in living donor liver transplantation; <i>Indian J Gastroenterol.</i> 2018 Jan;37(1):39-43. doi: 10.1007/s12664-018-0823-3. Epub 2018 Feb 15.
Wong 2019	Wong TC, Fung JY, Cui TY, Lam AH, Dai JW, Chan AC, Cheung TT, Chok KS, Ng KK, Lo CM. Liver transplantation using hepatitis B core positive grafts with antiviral monotherapy prophylaxis.; <i>J Hepatol.</i> 2019 Jun;70(6):1114-1122. doi: 10.1016/j.jhep.2019.03.003. Epub 2019 Mar 12.
Zhang 2017	Zhang MY, Zhu GQ, Zheng JN, Cheng Z, Van Poucke S, Shi KQ, Huang HH, Chen FY, Zheng MH; Nucleos(t)ide analogues for preventing HBV reactivation in immunosuppressed patients with hematological malignancies: a network meta-analysis; <i>Expert Rev Anti Infect Ther.</i> 2017 May;15(5):503-513. doi: 10.1080/14787210.2017.1309291. Epub 2017 Mar 29.
Zheng 2016	Zheng JN, Zou TT, Zou H, Zhu GQ, Ruan LY, Cheng Z, Van Poucke S, Zheng MH; Comparative efficacy of oral nucleotide analogues for the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a network meta-analysis; <i>Expert Rev Anti Infect Ther.</i> 2016 Oct;14(10):979-87. doi: 10.1080/14787210.2016.1220831. Epub 2016 Aug 19.

5. Załączniki

- Zal 1.** Opracowanie nr AOTMIT-BOR-434-9/2016 Lamiwudyna we wskazaniu opisanym programem lekowym: „Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem”. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Zal 2.** Opinia Rady Przejrzystości nr 207/2016, z dnia 18 lipca 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leku Zeffix (lamiwudyna) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w charakterystyce produktu leczniczego.
- Zal 3.** Program lekowy B.43.: „Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem (ICD-10 B18, w tym B18.0, B18.1, B18.8, B18.9; B19 w całości; C82; C83; Z94).

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 8. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Kod EAN	UCZ [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
1067.0, Lamivudinum						
Lamivudine Mylan, tabl. powł., 100 mg, 28 szt.	05909991259907	121,50	127,85	127,58	bezpłatny	0
Zeffix, tabl. powł., 100 mg, 28 szt.	05909990479610	121,47	127,54	127,54	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; Obwieszczenie MZ z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.;

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania, PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2019 r.) - Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem

Search	Query	Items found
24	Search (((((((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab) OR Rituxan) OR MabThera) OR Zytux)) AND (((("Lymphoma"[Mesh]) OR Lymphoma) OR Lymphom*) OR Sarcoma) OR Sarcom*)) AND (((((Epivir-HBV) OR Epivir) OR Lamivudine) OR "Lamivudine"[Mesh])) AND ((Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh])) Sort by: PublicationDate Filters: Publication date from 2016/04/04	5
23	Search (((((((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab) OR Rituxan) OR MabThera) OR Zytux)) AND (((("Lymphoma"[Mesh]) OR Lymphoma) OR Lymphom*) OR Sarcoma) OR Sarcom*)) AND (((((Epivir-HBV) OR Epivir) OR Lamivudine) OR "Lamivudine"[Mesh])) AND ((Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh]))	47
22	Search (((((((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab) OR Rituxan) OR MabThera) OR Zytux)) AND (((("Lymphoma"[Mesh]) OR Lymphoma) OR Lymphom*) OR Sarcoma) OR Sarcom*))	9410
21	Search (((("Rituximab"[Mesh]) OR Rituximab) OR Rituxan) OR MabThera) OR Zytux	21196
20	Search Zytux	0
19	Search MabThera	21155
18	Search Rituxan	21183
17	Search Rituximab	21142
16	Search "Rituximab"[Mesh] Sort by: PublicationDate	12655
15	Search (((("Lymphoma"[Mesh]) OR Lymphoma) OR Lymphom*) OR Sarcoma) OR Sarcom*	438165
14	Search Sarcom*	131020

Search	Query	Items found
13	Search Sarcoma	170445
12	Search Lymphom*	243408
11	Search Lymphoma	256055
10	Search "Lymphoma"[Mesh] Sort by: PublicationDate	166345
9	Search (((((Epivir-HBV) OR Epivir) OR Lamivudine) OR "Lamivudine"[Mesh])) AND ((Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh])	5181
8	Search (((Epivir-HBV) OR Epivir) OR Lamivudine) OR "Lamivudine"[Mesh]	9829
7	Search Epivir-HBV	6
6	Search Epivir	9829
5	Search Lamivudine	9814
4	Search "Lamivudine"[Mesh] Sort by: PublicationDate	6298
3	Search (Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh]	95525
2	Search Hepatitis B	95525
1	Search "Hepatitis B"[Mesh] Sort by: PublicationDate	55848

Tabela 10. Strategia wyszukiwania, Embase (data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2019 r.) - Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem

Search	Query	Items found
1	hepatitis B/	79338
2	Hepatitis B.ab,ti.	93827
3	1 or 2	116365
4	lamivudine/	32575
5	Lamivudine.ab,ti.	12341
6	Epivir.ab,ti.	53
7	Epivir-HBV.ab,ti.	3
8	4 or 5 or 6 or 7	34226
9	3 and 8	12716
10	lymphoma/	79714
11	lymphoma.ab,ti.	192280
12	"Lymphom*".ab,ti.	212046
13	Sarcoma.ab,ti.	69720
14	"Sarcom*".ab,ti.	98407
15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	325485
16	rituximab/	71503
17	Rituximab.ab,ti.	40366
18	Rituxan.ab,ti.	531
19	MabThera.ab,ti.	343
20	Zytux.ab,ti.	0
21	16 or 17 or 18 or 19 or 20	73540
22	15 and 21	27378
23	9 and 22	252
24	9 and 22 . Specific Year Range: from 2016	43

Tabela 11. Strategia wyszukiwania, Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2019 r.) - Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem

Search	Query	Items found
1	MeSH descriptor: [Hepatitis B] explode all trees	2438
2	Hepatitis B	11650
3	#1 OR #2	11650
4	MeSH descriptor: [Lamivudine] explode all trees	1152
5	Lamivudine	3002
6	Epivir	55
7	Epivir-HBV	1
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	3004

9	#3 AND #8	1229
10	MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees	2910
11	Lymphoma	11484
12	Lymphom*	11902
13	Sarcoma	2431
14	Sarcom*	2799
15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	14745
16	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	953
17	Rituximab	4355
18	Rituxan	100
19	MabThera	349
20	Zytux	1
21	#16 OR #17 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	4372
22	#15 AND #21	2382
23	#9 AND #22	12
24	#9 AND #22, data od 2016 r.	3

Tabela 12. Strategia wyszukiwania, PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2019 r.) - Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach

Search	Query	Items found
26	Search (((((((("Transplantation"[Mesh]) OR Transplantation) OR Transplant) OR Transplant*)) AND ((((((kidney) OR heart) OR liver) OR ((lungs) OR lung)) OR pancreas) OR organ))) AND ((((((Epiriv-HBV) OR Epiriv) OR Lamivudine) OR "Lamivudine"[Mesh])) AND ((Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh])) Filters: Publication date from 2016/04/04	48
25	Search (((((((("Transplantation"[Mesh]) OR Transplantation) OR Transplant) OR Transplant*)) AND ((((((kidney) OR heart) OR liver) OR ((lungs) OR lung)) OR pancreas) OR organ))) AND ((((((Epiriv-HBV) OR Epiriv) OR Lamivudine) OR "Lamivudine"[Mesh])) AND ((Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh]))	1006
24	Search (((("Transplantation"[Mesh]) OR Transplantation) OR Transplant) OR Transplant*) AND ((((((kidney) OR heart) OR liver) OR ((lungs) OR lung)) OR pancreas) OR organ)	384009
23	Search (((("Transplantation"[Mesh]) OR Transplantation) OR Transplant) OR Transplant*)	819040
22	Search Transplant*	791254
21	Search Transplant	801233
20	Search Transplantation	730409
19	Search "Transplantation"[Mesh]	492906
18	Search ((((((kidney) OR heart) OR liver) OR ((lungs) OR lung)) OR pancreas) OR organ)	4268947
17	Search organ	483068
16	Search pancreas	183286
15	Search (lungs) OR lung	892862
14	Search lungs	892862
13	Search lung	861275
12	Search liver	1087713
11	Search heart	1438826
10	Search kidney	836482
9	Search ((((((Epiriv-HBV) OR Epiriv) OR Lamivudine) OR "Lamivudine"[Mesh])) AND ((Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh]))	5181
8	Search (((Epiriv-HBV) OR Epiriv) OR Lamivudine) OR "Lamivudine"[Mesh]	9829
7	Search Epiriv-HBV	6
6	Search Epiriv	9829
5	Search Lamivudine	9814
4	Search "Lamivudine"[Mesh] Sort by: PublicationDate	6298
3	Search (Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh]	95525
2	Search Hepatitis B	95525
1	Search "Hepatitis B"[Mesh] Sort by: PublicationDate	55848

Tabela 13. Strategia wyszukiwania, Embase (data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2019 r.) - Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach

Search	Query	Items found
1	hepatitis B/	79338
2	Hepatitis B.ab,ti.	93827
3	1 or 2	116365
4	lamivudine/	32575
5	Lamivudine.ab,ti.	12341
6	Epivir.ab,ti.	53
7	Epivir-HBV.ab,ti.	3
8	4 or 5 or 6 or 7	34226
9	3 and 8	12716
10	transplantation/ or exp organ transplantation/	433241
11	Transplantation.ab,ti.	442957
12	Transplant.ab,ti.	252196
13	"Transplant*".ab,ti.	599547
14	10 or 11 or 12 or 13	687426
15	9 and 14	2720
16	9 and 14 . Specific Year Range: from 2016	249

Tabela 14. Strategia wyszukiwania, PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2019 r.) - Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach

Search	Query	Items found
1	MeSH descriptor: [Hepatitis B] explode all trees	2438
2	Hepatitis B	11650
3	#1 OR #2	11650
4	MeSH descriptor: [Lamivudine] explode all trees	1152
5	Lamivudine	3002
6	Epivir	55
7	Epivir-HBV	1
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	3004
9	#3 AND #8	1229
10	MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees	11295
11	Transplantation	36662
12	Transplant*	41469
13	#10 OR #11 OR #12	41998
14	#9 AND #13	127
15	#9 AND #13, data od 2016 r.	20