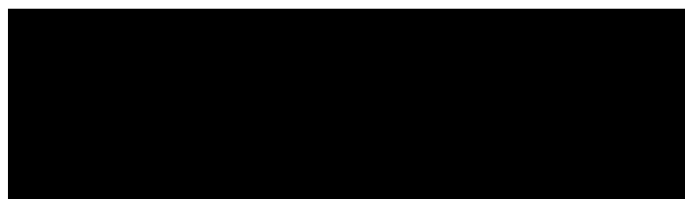


**Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®)
w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg
żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej
żółciowej marskości wątroby**

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

lipiec 2015

Autorzy raportu:

[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez PRO.MED.CS Praha a.s.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 1
140 00 Praha 4
Czech Republic
Tel.: +420 241 013 111
Fax: +420 241 013 412

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Cytowanie: [REDACTED] Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, lipiec 2015.

Spis treści

1	Cel analizy	7
2	Populacja	8
2.1	Definicja jednostki chorobowej	8
2.2	Klasyfikacja	8
2.2.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby	8
2.2.2	Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą	9
2.3	Patogeneza i czynniki ryzyka	10
2.3.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby	10
2.3.2	Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą	11
2.4	Epidemiologia	13
2.4.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby	13
2.4.2	Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą	14
2.5	Historia naturalna i rokowanie	16
2.5.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby	16
2.5.2	Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą	17
2.6	Objawy	17
2.6.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby	17
2.6.2	Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą	18
2.7	Rozpoznanie i diagnostyka	18
2.7.1	Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą	20
2.8	Leczenie	21
2.8.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby	21
2.8.2	Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą	22
2.9	Wytyczne i zalecenia	23
2.9.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby	23
2.9.1.1	<i>European Association for the Study of the Liver (EASL 2009)</i> oraz Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTGE 2013)	23
2.9.1.2	<i>American Association for the Study of Liver Diseases (ASLD 2009)</i>	24
2.9.1.3	<i>The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group (2014)</i>	25
2.9.2	Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą	26



2.9.2.1	<i>European Association for the Study of the Liver (EASL 2009) oraz Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTGE 2013)</i>	27
2.9.2.2	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy (PTM 2009)	27
2.9.2.3	Polska Grupa Robocza Mukowiscydozy (PGRM 2002)	28
2.9.2.4	Wytyczne diagnostyki i leczenia cholestatycznych chorób wątroby związanych z mukowiscydozą (Debray 2011)	29
2.9.2.5	<i>Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group (1999)</i>	30
2.9.3	Podsumowanie.....	31
2.10	Rekomendacje refundacyjne.....	34
3	Interwencja.....	37
3.1	Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®)	37
3.1.1	Dane produktu	37
3.1.2	Zarejestrowane wskazania.....	38
3.1.3	Dawkowanie i sposób podania.....	38
3.1.4	Mechanizm działania.....	39
3.1.5	Przeciwwskazania	39
3.1.6	Przedawkowanie.....	40
3.1.7	Działania niepożądane	40
4	Komparatory.....	42
5	Efekty zdrowotne.....	44
5.1.1	Pierwotna żółciowa marskość wątroby.....	44
5.1.2	Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą.....	46
6	Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT.....	47
7	Dotychczasowe finansowanie	48
7.1	Uzasadnienie grupy limitowej.....	48
7.2	Instrument dzielenia ryzyka	50
8	Problem decyzyjny wg PICO	51
	Spis tabel.....	52
	Spis ilustracji.....	53
	Piśmiennictwo	54
	Skróty i akronimy	

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AMA	przeciwciała przeciwmitochondrialne (ang. <i>antimitochondrial autoantibodies</i>)
ALP	enzym fosfataza zasadowa
AST	aminotransferaza asparaginowa
CF	mukowiscydoza (ang. <i>Cystic fibrosis</i>)
CFALD	cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą (ang. <i>Cystic fibrosis-associated liver disease</i>)
CFTR	błonowy regulator przewodnictwa (ang. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>)
DDD	aefiniowana dawka dobową (z ang. <i>define daily dose</i>)
EASL	European Association for the Study of the Liver
EVL	zabiegi endoskopowe opaskowania żyłaków przełyku(ang. <i>Endoscopic Variceal Ligation</i>)
FEV ₁	natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa
GGN	górną granicę normy
GGTP	enzym gamma-glutamylotranspeptydaza
IgM	immunoglobuliny M
j.m.	jednostek międzynarodowych
PBC	pierwotna żółciowa marskość wątroby (ang. <i>primary biliary cirrhosis</i>)
PBC-AIH	zespół nakładania pierwotnej marskości wątroby i autoimmunologicznego zapalenia wątroby
PGRM	Polska Grupa Robocza Mukowiscydozy
PTGE	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PTM	Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy
UDCA	kwas ursodeoksycholowy



Słowa kluczowe

kwas ursodeoksycholowy, pierwotna żółciowa marskość wątroby, mukowiscydoza, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych kwasu ursodeoksycholowego (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium. Analizowane wskazanie jest szersze niż uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego,¹ zgodnie z którą kwas ursodeoksycholowy wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą jedynie u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat.*

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO[†]:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O).²

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji agencji HTA zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*) oraz innych pod kątem identyfikacji rekomendacji refundacyjnych;
- opis wnioskowanego preparatu (Proursan®);
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanej substancji leczniczej;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;
- prezentacja istotnych z perspektywy chorego efektów zdrowotnych dotyczących jednostki chorobowej i jej przebiegu.

* Analizowane wskazanie refundacyjne dla kwasu ursodeoksycholowego (w postaci kapsułek) bez ograniczeń wiekowych jest szersze niż uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z którą UDCA wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat (podawanie od 1 miesiąca do 18 lat jest formalnie wskazane dla kwasu ursodeoksycholowego w postaci zawiesiny doustnej).

[†]PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (ang. *primary biliary cirrhosis*) jest przewlekłą chorobą wątroby o etiologii autoimmunologicznej przebiegająca z cholestazą spowodowaną niszczeniem drobnych przewodników żółciowych wewnątrzwątrobowych. Charakteryzuje się obecnością przeciwciał przeciwmitochondrialnych (AMA) we krwi oraz typowym obrazem histopatologicznym wątroby.³

Mukowiscydoza (ang. *Cystic fibrosis*) jest genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem wydzielania przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze, dotyczące głównie układów oddechowego i pokarmowego. W niniejszym APD szczegółowej analizie zostaną poddane powikłania, pojawiające się w obrębie układu pokarmowego, dotyczące zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych (**cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą** (ang. *Cystic fibrosis-associated liver disease*)).^{3,4}

2.2 Klasyfikacja

2.2.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

W tabeli poniżej przedstawiono 4 stopnie nasilenia zmian destrukcyjnych – opracowano na podstawie obowiązującej międzynarodowej klasyfikacji histologicznej.⁵

Tab. 1. Stopnie nasilenia zmian destrukcyjnych – klasyfikacja histologiczna.⁵

Stadium	Opis
I (<i>portal hepatitis</i>)	Nacieki z komórek jednojądrowych wokół przewodników żółciowych powodujące niszczenie nabłonka.
II (<i>periportal hepatitis</i>)	Zmiany okołowrotne z proliferacją przewodników żółciowych oraz początki włóknienia.
III (<i>septal/necrosis/fibrosis</i>)	Reakcja przewodnikowa; nacieki zapalne w przestrzeniach okołowrotnych; żółciowa martwica kęsowa; zanik przewodników żółciowych; włóknienie.
IV (<i>cirrhosis</i>)	Dokonana marskość wątroby cechy fragmentacji mięszu.

Klasyfikację kliniczną (V stadiów) pierwotnej żółciowej marskości wątroby zaproponowali Schaffner i Popper – patrz tabela poniżej.⁵

Tab. 2. Klasyfikacja kliniczna PBC.⁵

Stadium	Opis
---------	------

Stadium	Opis
I (bezobjawowe)	Możliwy jest niewielki świąd skóry, nieznaczne powiększenie wątroby, podwyższona aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) i fosfatazy zasadowej (ALP) oraz przeciwciała przeciwmitochondrialne w surowicy krwi. Chorzy odczuwają przewlekłe zmęczenie.
II (oligosymptomatyczne)	Dokuczliwym i dominującym objawem u wielu chorych jest świąd skóry z towarzyszącym powiększeniem wątroby, wzrostem aktywności enzymów wątrobowych i obecnością przeciwciał AMA w surowicy krwi. Ponadto stwierdzane jest wysokie stężenie IgM i cholesterolu.
III (objawowe bezzółtaczkowe)	Nasilenie świądu skóry, ze zmianami w postaci przczosów, ksantomatów, suchość jamy ustnej i spojówek, pojawienie się rumienia na dłoniach, znamion pajęczkowych, jak również hepatomegalia (u 70%) i splenomegalia (u 20%). Obserwowano początki nadciśnienia wrotnego, osteoporozy. W surowicy stwierdza się wyraźny wzrost aktywności enzymów cholestatycznych, wzrost stężenia bilirubiny, IgM i hipercholesterolemię.
IV (żółtaczkowe)	Nasilają się zmiany spotykane we wcześniejszych okresach, głównie żółtaczka, bilirubina zwykle powyżej 5 mg/dl, obniżenie stężenia albumin, wskaźnika protrombiny, inne zaburzenia hemostazy i osteoporoza (z konsekwencjami w postaci patologicznych złamań).
V (końcowe)	Wszystkie objawy zrekompensowanej marskości wątroby z cechami nadciśnienia wrotnego i encefalopatii.

2.2.2 Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą

Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą nie dysponują klasyczną klasyfikacją. Do grupy chorób CFALD zalicza się:⁴

- **ogniskowe włóknienie (marskość) żółciowe** – ogniskowa marskość żółciowa to stan bardzo charakterystyczny dla mukowiscydozy, tzw. patognomiczny. Jego podstawą jest zatykanie przewodników żółciowych zagęszczoną żółcią i złuszczać się cholangiocyty, wraz z rozplemem przewodników żółciowych i poszerzeniem dróg wrotnych oraz stanem zapalnym i postępującym włóknieniem wokół przestrzeni wrotnych;
- **wielopłacikową marskość żółciową** – marskość wątroby w mukowiscydozie jest tzw. marskością wielkoguzkową, w której guzki mają średnicę powyżej 3 mm, zatem są dobrze widoczne na powierzchni narządu. W piśmiennictwie angielskojęzycznym stosuje się dla marskości wątroby w mukowiscydozie określenie *multilobular cirrhosis* (wielopłacikowa marskość żółciowa) dla odróżnienia jej od marskości w następstwie innych przyczyn;
- **nadciśnienie wrotne** – jest to stan, w którym ciśnienie w żyły wrotnej przekracza wartość 12 mm Hg;
- **cholestazę noworodkową** – zastój żółci powodujący wzrost we krwi stężeń wszystkich jej składników. Główne objawy to przedłużająca się żółtaczka

noworodka, czasem powiększenie wątroby, mogą występować tzw. acholiczne stolce (odbarwione, gliniaste);

- **mikropęcherzyk żółciowy** – szacuje się, że około 30% chorych ma mały pęcherzyk albo tzw. mikropęcherzyk żółciowy. Taki pęcherzyk gromadzi mniej żółci i wydziela mniejsze jej ilości po posiłku. Może się to przekładać na zaburzenia trawienia i wchłaniania, które wówczas słabo reagują na modyfikację suplementacji enzymatycznej;
- **kamicę żółciową** – częściej występuje w mukowiscydozie niż u ludzi zdrowych. Kamienie żółciowe w mukowiscydozie składają się głównie z bilirubinianu wapnia;
- **zaburzenia budowy dróg żółciowych** – schorzenie występujące z trudną do określenia częstością. Najczęściej zmiany dotyczą przewodu żółciowego wspólnego, który ulega różnego rodzaju przewężeniom;
- **stłuszczenie wątroby** - jest to schorzenie wątroby typowe dla mukowiscydozy, ale raczej niezwiązane z zaburzeniami wydzielania uwarunkowanymi mutacjami CFTR. Polega na nacieczeniu hepatocytów przez lipidy. Jego przyczyny w mukowiscydozie nie są dobrze poznane;
- **hepatopatię zastoinową** – u chorych z dużym zaawansowaniem zmian płucnych dochodzi do rozwoju tzw. serca płucnego. Jedną z cech tego stanu jest wzrost ciśnienia krwi w prawej części serca, co powoduje zastój krwi dotyczący również wątroby. Dochodzi wówczas do poszerzenia żył wątrobowych i wzrostu ciśnienia krwi w zatokach wątrobowych oraz powiększenia objętości całego narządu. Ten stan uszkadza hepatocyty, prowadząc do ich martwicy.

2.3 Patogeneza i czynniki ryzyka

2.3.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Aktualne teorie dotyczące etiopatogenezy PBC zakładają, że choroba ta rozwija się wskutek niewłaściwie ukierunkowanej reakcji immunologicznej stymulowanej czynnikiem środowiskowym bądź infekcyjnym u osób predysponowanych genetycznie.⁵ Istotą PBC jest niszczenie komórek nabłonka dróg żółciowych przez układ odpornościowy. Wysoce swoiste dla PBC przeciwciała przeciwmitochondrialne skierowane przeciwko komponentowi E2 kompleksu dehydrogenazy pirogronianowej – enzymu zlokalizowanego w wewnętrznej błonie mitochondriów. Nie wiadomo dlaczego ten enzym, odizolowany od układu immunologicznego zarówno błoną komórkową, jak i mitochondrialną, a obecny również w innych komórkach, staje się celem tak selektywnego ataku immunologicznego. Nieznany pozostaje czynnik indukujący reakcję immunologiczną i uszkodzenie wątroby.⁵

Następujące czynniki mogą przyczynić się do zwiększenia ryzyka wystąpienia PBC:⁶

- 1) **płeć** – zdecydowaną większość osób ze zdiagnozowanym PBC stanowią kobiety;

- 2) **wiek** – PBC występuje najczęściej u osób znajdujących się w przedziale wiekowym od 30 do 60 lat;
- 3) **czynniki genetyczne** – członkowie rodziny ze zdiagnozowanym PBC.⁷

Badacze uważają, że czynniki genetyczne w połączeniu z odpowiednimi czynnikami środowiskowymi, przyczyniają się do wywołania PBC. Do czynników środowiskowych można zaliczyć:⁶

- 1) **infekcje** – naukowcy podejrzewają, że PBC może być wywołane przez zakażenie bakteryjne, grzybicze lub zakażenie pasożytnicze;
- 2) **palenie** – palenie związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia PBC;
- 3) **toksyny środowiskowe** – niektóre badania sugerują, że toksyczne substancje chemiczne mogą odgrywać rolę w rozwoju PBC.

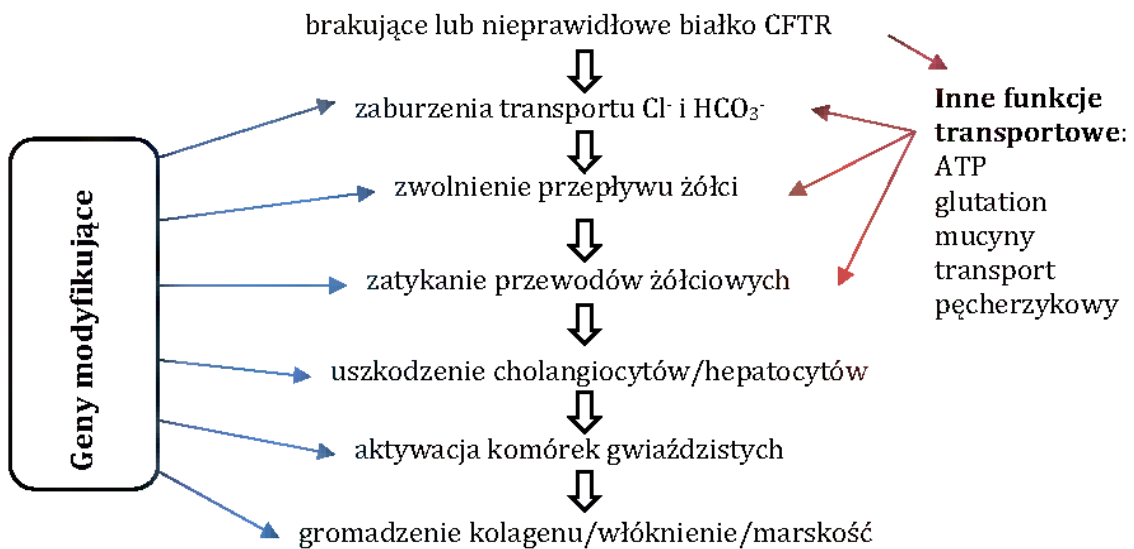
2.3.2 Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą

Podstawowe przyczyny zmian wątrobowych wynikają z:

- 1) zaburzeń ilości i lub czynności białka CFTR w cholangiocytach;
- 2) uszkodzeń jatrogennych;
- 3) pozawątrobowych zmian chorobowych w mukowiscydozie.

Problemy wątrobowe w mukowiscydozie są uwarunkowane przede wszystkim wywołanymi chorobą podstawową, zaburzeniami w ilości i (lub) czynności białka CFTR na powierzchni cholangiocytołów. Sugeruje się, że obecność dwóch tzw. mutacji ciężkich (klasa I, II i III), powodujących całkowitą utratę funkcji białka CFTR, zwiększa ryzyko rozwoju zmian wątrobowych. Jak dotąd nie stwierdzono jednak korelacji między genotypem CF a występowaniem lub ciężkością zmian wątrobowych. Na rysunku poniżej przedstawiono przebieg sekwencji zdarzeń, do których prawdopodobnie dochodzi w przypadku zaburzeń czynności CFTR.⁸

Ryc. 1. Potencjalny mechanizm uszkodzeń wątroby w mukowiscydozie.⁸



Stosowanie większości leków wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym również uszkodzenia wątroby – hepatotoksyczność leku. Większość hepatotoksycznych efektów polekowych przebiega w postaci zmian martwiczych hepatocytów. Reakcje uszkadzające hepatocyty dzieli się na dwa typy:⁸

- **uszkodzenia chemiczne** zdarzają się prawie wyłącznie przy przekroczeniu dawki terapeutycznej określonego leku;
- **idiosynkrazja**, czyli nadwrażliwość immunologiczna lub metaboliczna na lek.

Główną przyczyną wtórnych zmian wątrobowych jest ciężkie uszkodzenie płuc wynikające z naturalnej progresji zmian chorobowych w mukowiscydozie. Doprowadza ono m.in. do utrudnienia przepływu krwi przez płuca. Krew z prawej komory serca przechodzi tętnicą płucną do obu płuc, a z nich powraca żyłami płucnymi do lewego przedsionka serca. W zaawansowanym uszkodzeniu płuc przepływ krwi przez nie jest znacznie utrudniony. Prowadzi to do rozwoju tzw. serca płucnego, którego ważny objaw to zastój krwi w układzie żylnym organizmu. Częstym objawem takiego stanu są obrzęki na kończynach dolnych. Zastój krwi w żyłach i kapilarach wątrobowych i wywołany nim wzrost ciśnienia powoduje uszkodzenia i martwicę hepatocytów.⁸

Niektórzy badacze sugerują, że smółkowa niedrożność jelit lub dystalna niedrożność jelit jest czynnikiem ryzyka rozwoju CFALD.⁹ Maurage w swoim badaniu odnotował obecność wyżej wymienionych czynników u 50% pacjentów z marskością wątroby związaną z mukowiscydozą i u 14% pacjentów bez CFALD.¹⁰ Podobnie Colombo opisało występowanie smółkowej niedrożności jelit lub dystalnej niedrożności jelit u 35,3% pacjentów z CFALD i tylko u 12,3% pacjentów bez CFALD.¹¹ Mimo tego pozornego związku, większość pacjentów z CFALD nie ma smółkowej niedrożności jelit.⁹

2.4 Epidemiologia

2.4.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Pierwotna żółciowa marskość wątroby występuje zdecydowanie częściej u kobiet. Jedynie 7-11% chorych z PBC, to mężczyźni, u których, jak wskazują ostatnie badania, istnieje większe niż u kobiet ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego i wystąpienia klinicznie istotnego nadciśnienia wrotnego z krwawiącymi żyłakami przełyku.¹² W tabeli poniżej przedstawiono zachorowalność na PBC w latach 1975-1995 wśród mieszkańców Olmsted County, Minnesota, z podziałem na płeć.¹³

Tab. 3. Zachorowalność na PBC wśród mieszkańców Olmsted County, Minnesota, z podziałem na płeć.¹³

Rok	Kobiety (95% CI)*	Mężczyźni (95% CI)*
1975-1979	4,9 (1,7; 8,1)	0 (0; 0)
1980-1984	3,9 (1,2; 6,6)	0,5 (0; 1,5)
1985-1989	4,4 (1,6; 7,2)	1,4 (0; 3,3)
1990-1995	4,7 (2,2; 7,2)	0,8 (0; 1,9)
Ogólnie	4,5 (3,1; 5,9)	0,7 (0,1; 1,3)

* zachorowalność na 100 000 osobo-lat.

Częstość występowania PBC wykazuje duże różnice regionalne, jednak na ogół wszędzie zauważalna jest tendencja wzrostowa.¹² Porównanie badań epidemiologicznych z lat 70. i 90. XX w. wykazało znaczne zwiększanie częstości występowania PBC, np. w Szkocji w latach 70. wynosiła ona 40 przypadków na mln, a w latach 90. już 379 przypadków na mln.³

Najwyższe wskaźniki częstości występowania PBC pochodzą z Wielkiej Brytanii, Skandynawii, Kanady i Stanów Zjednoczonych, natomiast najniższy jest w Australii. Nie ma jasnych dowodów na poparcie koncepcji o „gradientie polarno-równikowym”, jak ma to miejsce w przypadku innych chorób autoimmunologicznych, ale może być tak również w przypadku PBC.¹⁴

W krajach zachodnich zachorowalność na PBC wynosi 0,33-5,8/100 000 mieszkańców na rok, a częstość występowania 1,91-40,2/100 000 mieszkańców na rok.¹² Częstość występowania choroby w USA szacuje się na około 40 przypadków na 100 000 mieszkańców, natomiast zachorowalność ~ 3/100 000, z czego 90% pacjentów są to głównie kobiety.¹⁵

PBC występuje u wszystkich ras i klas ludności i stanowi 0,6 ~ 2,0% zgonów z powodu marskości wątroby na całym świecie.^{5, 14}

W Polsce jak do tej pory nie przeprowadzono badań epidemiologicznych dotyczących liczby osób chorych na PBC.

Według

w Polsce występuje 150-350 przypadków PBC na mln mieszkańców, z czego 70% pacjentów ma początkowe stadium choroby. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulacje dotyczące populacji docelowej wskazanej we wniosku – pacjenci z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium.

Tab. 4. Pacjenci z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium – dane epidemiologiczne dla Polski.

Ludność w Polsce*	Liczba osób z PBC**	Liczba osób z początkowym stadium PBC – populacja docelowa**
38 478 602	8 658 (5 772 – 11 544)	6 061 (4 040 – 8 081)

*opracowano na podstawie danych GUS – dane aktualne na dzień 31.12.2014¹⁶; **obliczono na podstawie opinii

2.4.2 Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą

Mukowiscydoza jest najczęściej występującą w populacji rasy białej chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie.³ W rasie kaukaskiej, występuje z częstością 1:3000 urodzeń.¹⁷ Na świecie choruje na nią około 60 tys. ludzi, z czego 2/3 to dzieci. Przykładowo, w Anglii choruje na mukowiscydozę około 4500 dzieci i 2600 dorosłych. Częstość występowania tej choroby jest zróżnicowana w zależności od grup etnicznych. Najwięcej zachorowań odnotowano w Irlandii (1 przypadek na 2 tys. noworodków), w Wielkiej Brytanii (1 na 2,5 tys.) i w Turcji (1 na 3 tys.), a najrzadziej choroba występuje w krajach skandynawskich (w Szwecji 1 na 8 tys., w Estonii 1 na 10 tys., a w Finlandii 1 na 25 tys. urodzeń).

Polska jest klasyfikowana w grupie krajów o średniej częstości zachorowań (1 przypadek na 6 tys. urodzeń), ale dane te mogą być zaniżone, gdyż badania przesiewowe nie obejmują wszystkich noworodków i zdaniem niektórych autorów zapadalność w naszym kraju może być znacznie większa i wynosić może 1 na 3 tys. noworodków.

W Europie chorobowość szacuje się od 1/100 tys. w Słowacji do 50/100 tys. w Irlandii, natomiast w Polsce szacuje się rozpowszechnienie mukowiscydozy na ok. 1500 przypadków.^{18, 19}

Choroby wątroby to ważny problem zdrowotny, ponieważ, według różnych szacunków, dotyka on od 13 do 37% wszystkich chorych na mukowiscydozę. Szacuje się, że ich najpoważniejsza forma – wielopłacikowa marskość wątroby, dotyczy od 5 do 10% dzieci do 10 r.ż.⁸

Lamireau et al. w badaniu przeprowadzonym na grupie 241 osób ze zdiagnozowaną mukowiscydozą wykazał, że CFALD występuje głównie w pierwszych dziesięciu latach

życia, z przewagą 21% na 12 lat. Marskość wątroby wystąpiła u 19 pacjentów (7,8%), przeszczep wątroby był wymagany u 5 pacjentów (10%).¹⁷

W tabeli poniżej przedstawiono rodzaj oraz przybliżoną częstość występowania poszczególnych objawów ze strony wątroby i dróg żółciowych u pacjentów z mukowiscydozą.²⁰

Tab. 5. Objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych u pacjentów z mukowiscydozą.²⁰

Stan	Częstość występowania [%]
Bezobjawowe podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych w surowicy	10-46
Cholestaza noworodków	2
Stłuszczenie wątroby	20-60
Powiększenie wątroby	30
Ogniskowa marskość żółciowa	10-72
Wielopłacikowa marskość żółciowa	7-20
Kamica żółciowa	1-10
Mikropęcherzyk żółciowy	20-30
Zwężenie przewodu żółciowego wspólnego	<2

W Polsce szacuje się rozpowszechnienie mukowiscydozy na ok. 1500 przypadków.¹⁹

Według

spośród wszystkich chorych na mukowiscydozę 10-26% ma klinicznie istotną chorobę wątroby oraz 7-13% - marskość wątroby. W tabeli poniżej przedstawiono kalkulacje dotyczące populacji docelowej wskazanej we wniosku – pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą.

Tab. 6. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą – dane epidemiologiczne dla Polski.

Liczba osób z mukowiscydozą ¹⁹	Klinicznie istotna choroba wątroby (10-26%)*	Marskość wątroby (7-13%)*	Populacja ogólna – docelowa*
1500	270 (150-390)	150 (105-195)	420 (255-585)

* obliczono na podstawie opinii

2.5 Historia naturalna i rokowanie

2.5.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Przebieg PBC jest bardzo trudny do przewidzenia. U wielu chorych obserwuje się minimalną progresję w ciągu 10, a nawet 20 lat mimo niestosowania żadnej terapii, u innych mimo leczenia w ciągu kilku lat rozwija się marskość wątroby. Naturalną progresję PBC można podzielić na 4 fazy (przedkliniczną, bezobjawową, objawową, zaawansowaną). Należy pamiętać, że czas przejścia z jednego etapu do drugiego różni się znacznie między ludźmi. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki poszczególnych etapów rozwoju choroby.^{3, 21, 22}

Tab. 7. Fazy naturalnej progresji PBC.^{21, 22}

Faza	Charakterystyka	Czas trwania
Przedkliniczna	<ul style="list-style-type: none">• brak objawów• testy wątrobowe w normie• AMA pozytywne	słabo zdefiniowany, oszacowano, że wynosi od 2 do 10 lat
Bezobjawowa	<ul style="list-style-type: none">• brak objawów• nieprawidłowe testy wątrobowe• AMA pozytywne	u niektórych pacjentów nieokreślony, u pozostałych od 2 do 20 lat
Objawowa	<ul style="list-style-type: none">• objawy• nieprawidłowe testy wątrobowe• AMA pozytywne	od 3 do 11 lat
Zaawansowana	<ul style="list-style-type: none">• objawy• nieprawidłowe testy wątrobowe• powikłania marskości i niewydolności wątroby• AMA pozytywne	od 0 do 2 lat bez przeszczepu wątroby

U pacjentów bez objawów klinicznych oraz u tych, u których chorobę rozpoznano we wczesnej fazie rozwoju (I lub II faza zaawansowania w badaniu histologicznym) i równocześnie wdrożono leczenie kwasem ursodeoksycholowym (UDCA), średni okres przeżycia jest zbliżony do przeżycia w populacji ogólnej. 95% chorych dobrze odpowiadających na leczenie UDCA przeżywa 14 lat bez konieczności przeszczepienia wątroby. U pozostałych chorych rokowanie jest gorsze i trudne do przewidzenia. Stężenie bilirubiny stanowi prawdopodobnie najlepszy marker progresji PBC. Średni czas przeżycia chorych z utrzymującą się hiperbilirubinemią nie przekracza 5 lat,

natomiast w przypadku przeszczepu wątroby rok po transplantacji przeżywa ok. 80% chorych, a 5 lat ponad 60%.^{3, 5}

2.5.2 Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą

Choroby wątroby związane z mukowiscydozą zazwyczaj rozwijają się przed osiągnięciem dojrzałości, często nie dają żadnych objawów i są chorobami wolno postępującymi.²³

Uważa się, że wielopłacikowa marskość żółciowa rozwija się kolejno od ogniskowego włóknienia (marskości) żółciowego. Podobnie jak w innych chorobach wątroby, dla których charakterystyczne jest początkowe zaangażowanie przewodów żółciowych, a nie hepatocytów, niewydolność wątroby pojawia się późno. W przeciwieństwie do tego skutki hemodynamiczne marskości są często widoczne, sprzyjając wczesnemu rozwojowi nadciśnienia wrotnego.²³

Średni wiek w chwili śmierci pacjentów z mukowiscydozą wynosi obecnie w Stanach Zjednoczonych 25 lat, a w Polsce ~20 lat (choć najstarsi żyjący w Polsce pacjenci mają >40 lat). Ponieważ najczęstszą przyczyną zgonu (>90%) jest niewydolność oddechowa, wskaźniki czynnościowe układu oddechowego (zwłaszcza FEV₁ – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa) mają największą wartość rokowniczą. Powikłania ze strony przewodu pokarmowego nie pogarszają rokowania, jeśli nie prowadzą do niedożywienia.³

Obecnie marskość wątroby jest najczęstszą, szacowaną na 2-5%, spośród pozapłucnych przyczyn zgonów chorych na mukowiscydozę.⁸ W przypadku transplantacji wątroby w mukowiscydozie rok po przeszczepie przeżywa około 75% do 80% pacjentów.⁹

2.6 Objawy

2.6.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

U nielicznych chorych PBC może się manifestować nietypowo szybko postępującą żółtaczką i zaawansowanym zanikiem dróg żółciowych bez cech marskości w badaniu histologicznym. Do podstawowych objawów PBC można zaliczyć:³

- **przewlekłe zmęczenie** – często jedyny, najbardziej dokuczliwy objaw PBC. Występuje u ~60% chorych. Nie nasila się istotnie po zwiększonej aktywności fizycznej i nie zmniejsza go nawet przedłużony odpoczynek. Etiologia przewlekłego zmęczenia w PBC nie jest znana;
- **świąd skóry** – występuje u ~50% chorych. Może wystąpić na wiele miesięcy lub lat przed innymi objawami. Początkowo ograniczony do dłoni i stóp, u niektórych chorych obejmuje z czasem skórę całego ciała, na skórze widoczne są wówczas liczne przeczosy.

Do innych objawów PBC należą:

- suchość jamy ustnej i spojówek;
- stały lub okresowy niezbyt nasilony ból w prawej okolicy podżebrowej;
- powiększenie wątroby (<30%);
- żółtaki;
- zwiększona pigmentacja skóry;
- w zaawansowanym stadium choroby żółtaczka oraz objawy wynikające z marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego;
- objawy chorób towarzyszących:
 - zespołu Sjögrena (25% przypadków PBC);
 - autoimmunologicznej choroby tarczycy (23%);
 - reumatoidalnego zapalenia stawów (17%);
 - twardziny układowej (8%);
 - niedokrwistości złośliwej (4%);
 - celiakii (4%);
 - tocznia rumieniowatego układowego (1%).³

2.6.2 Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą

Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą są często trudne do klinicznego zdefiniowania, początkowo nie wykazują żadnych objawów, pokazując jedynie nieprawidłowości w aktywności enzymów wątrobowych. Często nieprawidłowości można dostrzec tylko na podstawie badania histologicznego, lub za pomocą USG.²⁴

Najczęstszym objawem klinicznym CFALD jest powiększenie wątroby. Żółtaczka jest zwykle ograniczona do dzieci z cholestazą noworodków lub do tych ze schyłkową wielozrazikową marskością wątroby.²⁴

Do najpoważniejszych powikłań występujących u pacjentów z CFALD można zaliczyć:²⁴

- nadciśnienie wrotne, sugerowane powiększeniem śledziony, hipersplenizmem;
- wtórne krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (krwawienie z żylaków przełyku lub żołądka).

Do pozostałych objawów CFALD ze strony wątroby i dróg żółciowych należą:^{24, 25}

- stłuszczenie wątroby, które jest najczęstszym uszkodzeniem wątroby związanym z mukowiscydozą, występującym co najmniej u 1/3 chorych na CF;
- choroby dróg żółciowych, które występują u od 5% do 33% osób z CFALD i obejmują nieprawidłowości wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, pogrubienie i kurczenie pęcherzyka żółciowego, kamice żółciową.

2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

Do rozpoznania PBC niezbędne jest stwierdzenie przynajmniej dwóch z trzech kryteriów:^{3, 26}

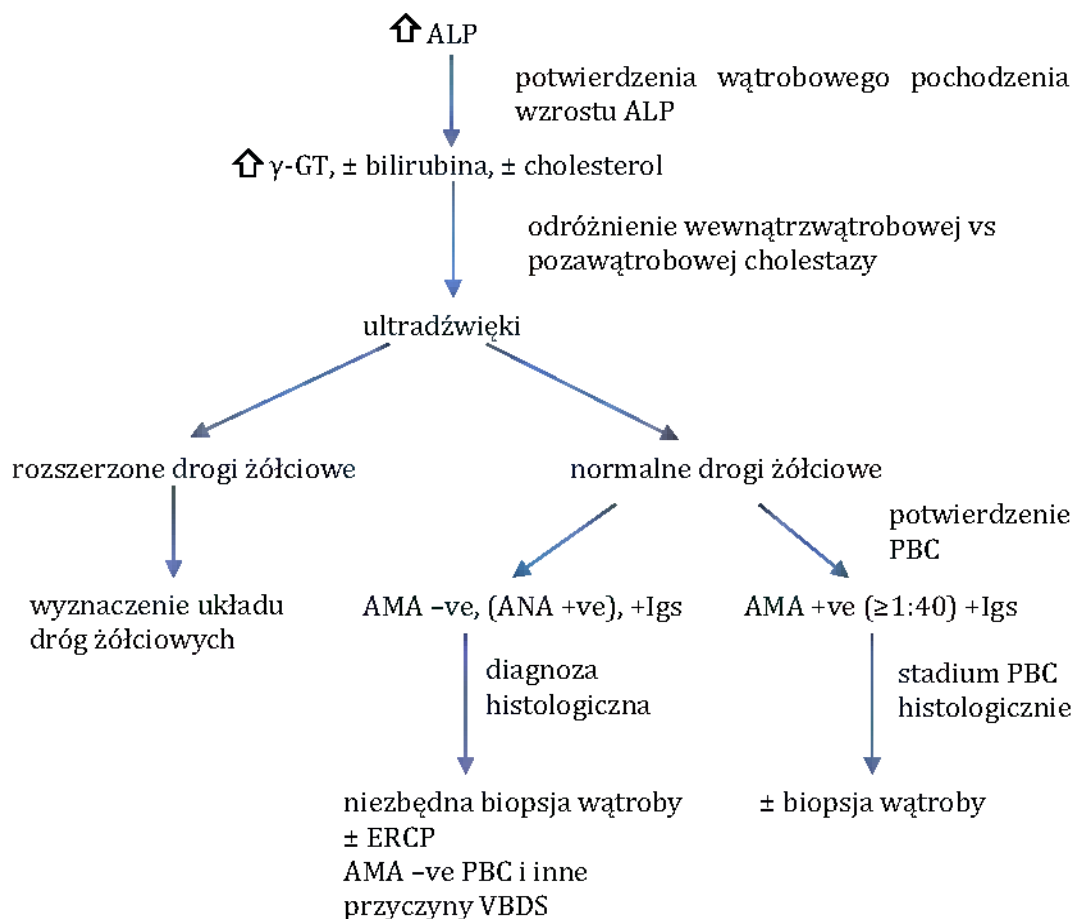
- 1) zwiększona aktywność ALP, GGTP, bilirubiny i IgM;
- 2) stwierdzenie przeciwciał AMA, w tym przeciw kompleksowi dehydrogenaz 2-oksy kwasów (M2), przeciwko mięśniom gładkim (SMA), przeciwtarczycowych i przeciwjądrowych;
- 3) typowy obraz histologiczny wycinka pobranego podczas biopsji wątroby.

W ustaleniu rozpoznania pomocne jest:²⁶

- współistnienie schorzeń o podłożu autoimmunizacyjnym, takich jak: zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów, sklerodermia, zapalenie tarczycy, choroba Raynauda, liszaj płaski, toczeń rumieniowaty i pęcherzyca;
- rodzinne występowanie (wykrywanie krążących przeciwciał u krewnych).

Poniżej przedstawiono schemat postępowania podczas diagnozy PBC.

Ryc. 2. Schemat postępowania podczas diagnozy PBC.²⁶



ALP – fosfataza zasadowa; γ-GT – gamma-glutamylotranspeptydaza; Igs – immunoglobuliny; AMA – przeciwciała przeciwmitochondrialne; ANA – przeciwciała przeciwjądrowe; ERCP - endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna; VBDS – zespół znikających dróg żółciowych;

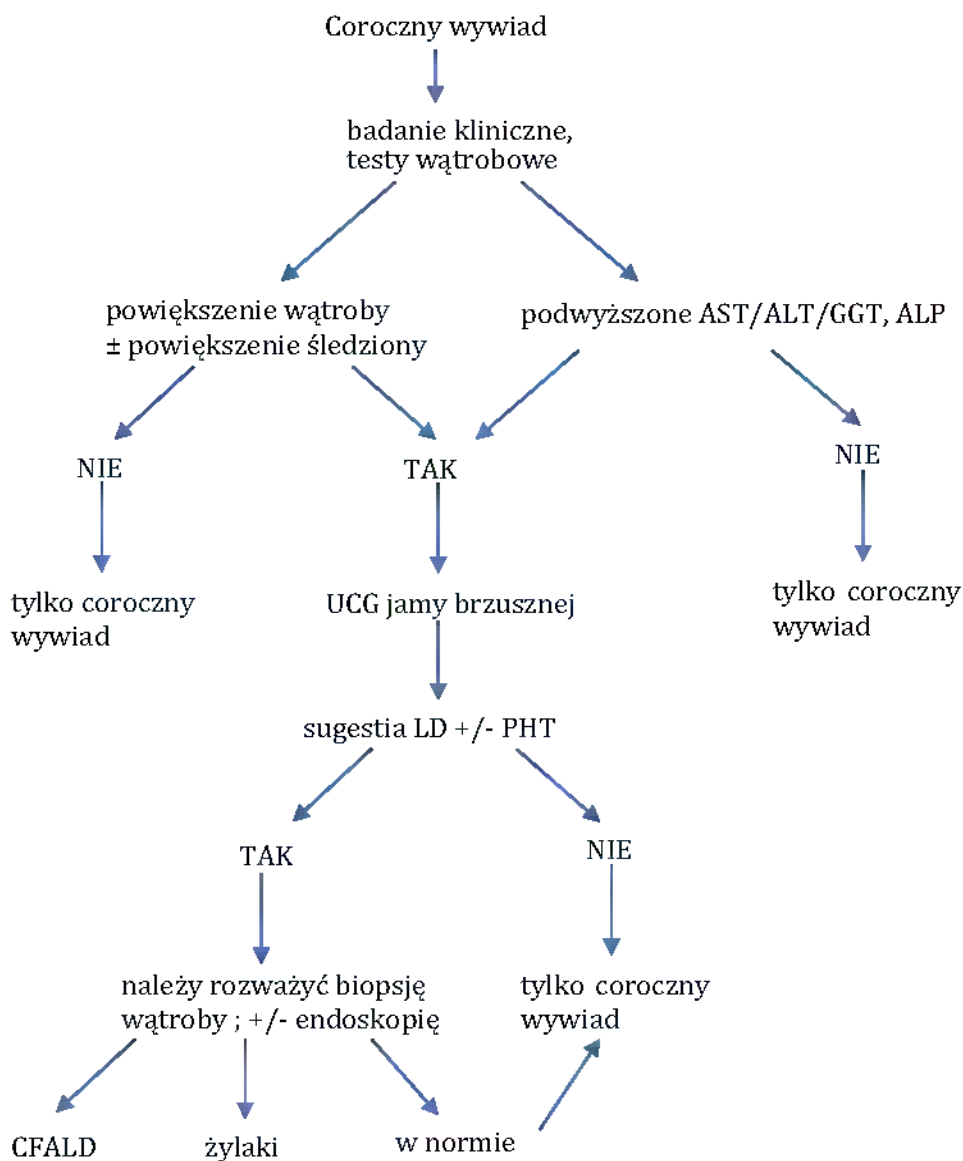
2.7.1 Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą

Podjęcie CFALD należy uwzględnić, gdy stwierdzi się obecność co najmniej dwóch następujących zmiennych:²⁷

- nieprawidłowe badanie przedmiotowe:
 - hepatomegalia – zdefiniowana jako zwiększenie rozpiętości wątroby albo jako wyczuwanie krawędzi wątroby więcej niż 2 cm poniżej łuku żebrowego, potwierdzone za pomocą USG; i/lub powiększenie śledziony, również potwierdzone za pomocą USG;
- nieprawidłowości badań czynności wątroby, określone jako wzrost aktywności aminotransferaz (AST i ALT) i poziomu GGT powyżej górnych granic normy co najmniej na 3 kolejnych oznaczeniach, ponad 12 miesięcy po wykluczeniu innych przyczyn chorób wątroby;
- dowody ultrasonograficzne zaangażowania wątroby (wzrost i/lub niejednorodna echogeniczność, nieregularne krawędzie, guzkowatość) lub nadciśnienie wrotne (powiększenie śledziony, wodobrzusze), zaburzenia dróg żółciowych (poszerzenie dróg żółciowych);
- biopsja wątroby może być wskazane, jeśli istnieją wątpliwości diagnostyczne.

Poniżej przedstawiono schemat postępowania podczas diagnozy CFALD.

Ryc. 3. Schemat postępowania podczas diagnozy CFALD.²⁷



AST – aminotransferaza asparaginowa; ALT – aminotransferaza alaninowa; GGT – gamma-glutamylotranspeptydaza; ALP – fosfataza zasadowa; LD – choroby wątroby; PHT – nadciśnienie

2.8 Leczenie

2.8.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Nie ma skutecznej metody leczenia przyczynowego PBC. Leczenie PBC jest objawowe i zależy od stopnia zaawansowania choroby.

Schemat leczenia PBC wygląda następująco:^{3,5}

- **spowolnienie progresji PBC** – kwas ursodeoksycholowy (UDCA), który stosuje się w leczeniu PBC od blisko 20 lat. Leczenie należy rozpocząć bezpośrednio po ustaleniu rozpoznania, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, podając lek w dawce 13-15 mg/kg/d;
- **leczenie świądu** – lekiem z wyboru jest cholestyramina (4-12 g/d), która musi być przyjmowana przynajmniej 3 h przed lub po podaniu innych leków. W przypadku jej nieskuteczności można zastosować ryfampicynę (150 mg 2x d). Istnieją również doniesienia sugerujące korzystne działanie sertraliny, naloksonu i ondansetronu. Skuteczną metodą stosowaną w przypadku braku efektów farmakoterapii jest plazmafereza;
- **leczenie przewlekłego zmęczenia** – modafinil w dawce 100-200 mg/d zmniejsza objawy przewlekłego zmęczenia, w tym senność w ciągu dnia u chorych z PBC;
- **przeszczepienie wątroby** – transplantacje wątroby wymuszają pogarszającą się jakość życia, narastającą cholestazę i pogarszającą się zdolność syntetyzującą wątroby. Wskazania do transplantacji wątroby opracowane w Klinice Mayo opierają się na monitorowaniu stężenia bilirubiny, albumin, długości czasu protrombinowego, obecności lub braku obwodowych obrzęków oraz wieku chorego.

Liczba przeszczepień wątroby z powodu PBC stale maleje, co może mieć związek z powszechnym stosowaniem UDCA.³

2.8.2 Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą

Leczenie CFALD jest trudne. Wymaga ścisłej współpracy gastroenterologa, dietetyka i zespołu leczącego. Chorzy powinni przestrzegać zaleceń udzielanych każdej osobie z problemami wątrobowymi, niezależnie od mukowiscydozy. Podstawowe zasady to:²⁸

- abstynencja od alkoholu;
- unikanie leków uszkadzających wątrobę;
- wykluczenie ziołolecznictwa;
- aktualne szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i typu B.

Ważną rolę w leczeniu CFALD odgrywa odpowiednia dieta. CFALD często jest przyczyną niedożywienia. Wynika to m.in. z pogorszenia wchłaniania tłuszczów wywołanego wtórnymi do cholestazy zaburzeniami w tworzeniu miceli. Częściej w tej grupie chorych pojawia się cukrzyca, zwykle mają oni większe zapotrzebowanie energetyczne, często dochodzi do niedoboru mikroelementów. Pokrycie zapotrzebowania kalorycznego ma kluczowe znaczenie dla zahamowania niedożywienia. Szacuje się, że kaloryczne zapotrzebowanie dobowe wzrasta do 150% wartości niezbędnych zdrowym rówieśnikom. Wzrost potrzeb energetycznych najłatwiej pokryć poprzez zwiększanie udziału tłuszczów w diecie. Zaleca się wykorzystanie średniołańcuchowych

trójglicerydów (tłuszcze MCT) oraz suplementowanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych.²⁸

Obecnie jedyną terapią stosowaną w leczeniu CFALD jest kwas ursodeoksycholowy (UDCA).¹⁷ Podstawowym celem stosowania UDCA jest opóźnienie progresji choroby. Rozpoczęcie leczenia UDCA zaleca się po rozpoznaniu problemów wątrobowych. Brak jest danych potwierdzających skuteczność profilaktycznego stosowania UDCA – jako środka zapobiegającego wystąpieniu zmian wątrobowych. Teoretycznie UDCA mogłyby wykazywać takie działanie u chorych, którzy w przyszłości mieliby rozwinąć CFALD, ale jak dotąd nie są znane sposoby pozwalające na ustalenie takiej prognozy.^{28, 29}

W części przypadków CFALD nie udaje się zatrzymać postępu choroby, co prowadzi do nieodwracalnego zniszczenia wątroby. W takich sytuacjach jedyną metodą ratowania życia jest przeszczep wątroby.²⁸

2.9 Wytyczne i zalecenia

2.9.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących leczenie pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Zidentyfikowano 4 wytyczne praktyki klinicznej.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne:

- europejskie wytyczne *European Association for the Study of the Liver (EASL): Zarządzanie cholestatycznymi chorobami wątroby (EASL 2009)*;³⁰
- rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTGE) dotyczące cholestatycznych chorób wątroby – adaptacja wytycznych europejskich, (PTGE 2013);¹²
- wytyczne *American Association for the Study of Liver Diseases (ASLD): Pierwotna żółciowa marskość wątroby (ASLD 2009)*;³¹
- wytyczne *The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group* wspieranej przez Ministerstwo Zdrowia, Pracy i Opieki Społecznej w Japonii: Wytyczne dotyczące zarządzania pierwotną żółciową marskością wątroby (2014).³²

Szczegółowe informacje przedstawione w zidentyfikowanych wytycznych opisano w poniższych podrozdziałach (2.9.1.1 - 2.9.1.3).

2.9.1.1 *European Association for the Study of the Liver (EASL 2009)* oraz Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTGE 2013)

Polskie wytyczne stanowią adaptację wytycznych europejskich. Zarówno w wytycznych europejskich, jak i w polskich wytycznych przedstawiono następujące zalecenia dotyczące leczenia PBC:

- pacjenci z PBC (także z bezobjawową postacią choroby) powinni być leczeni UDCA w dawce 13-15 mg/kg/d. Leczenie należy kontynuować bezterminowo;

- korzystny długoterminowy efekt stosowania UDCA występuje u pacjentów we wczesnym stadium choroby oraz tych z pełną odpowiedzią biochemiczną na lek ocenioną po roku terapii. Pełna odpowiedź na UDCA jest definiowana jako: stężenie bilirubiny ≤ 1 mg/dl (17 μ mol/l), aktywność ALP ≤ 3 x GGN i AST ≤ 2 x GGN (kryteria paryskie) lub jako: normalizacja bądź obniżenie o przynajmniej 40% aktywności ALP (kryteria barcelońskie);
- nie ma konsensusu na temat sposobu leczenia chorych z suboptymalną odpowiedzią biochemiczną na leczenie UDCA. Jedną z sugerowanych możliwości u chorych bez marskości wątroby jest połączenie UDCA z budezonidem w dawce 6-9 mg/dobę;
- przeszczepienie wątroby należy rozważać u chorych z zaawansowaną chorobą, na co wskazywać może stężenie bilirubiny powyżej 6 mg/dl (103 μ mol/l). Wskazaniem jest również niewyrównana marskość wątroby z przewidywanym zgonem w ciągu roku z powodu opornego na leczenie wodobrzusza, spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej, nawrotowego krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatii lub raka wątrobowokomórkowego.

2.9.1.2 *American Association for the Study of Liver Diseases (ASLD 2009)*

W niniejszych wytycznych przedstawiono następujące rekomendacje dotyczące leczenia PBC:

Rekomendacje dotyczące diagnostyki:

- rozpoznania PBC dokonuje się na podstawie spełnienia 2 z 3 następujących kryteriów:
 - biochemicznych dowodów cholestazy, bazując głównie na podwyższonym stężeniu ALP;
 - obecności przeciwciał AMA;
 - histologicznych dowodów destrukcyjnego zapalenia dróg żółciowych i niszczenia międzypłatowego dróg żółciowych.

Rekomendacje dotyczące leczenia:

- UDCA w dawce 13-15 mg/kg/d jest rekomendowany pacjentom z PBC, którzy mają nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych, niezależnie od histologicznego stadium;
- w przypadku pacjentów stosujących sekwestranty kwasu żółciowego, UDCA należy podawać 2 – 4 godziny przed lub po ich spożyciu;
- sekwestranty kwasu żółciowego powinny być stosowane jako początkowa terapia pacjentów którzy mają świąd;
- w przypadku oporności pacjenta na sekwestranty kwasu żółciowego, w leczeniu świądu można wykorzystać następujące substancje:
 - ryfampicynę 150-300 mg 2x na dobę;

- antagonistów receptorów opioidowych, takich jak naltrekson 50 mg na dobę;
- sertraline (75-100 mg na dobę), w przypadku gdy inne substancje okażą się nieskuteczne;
- w przypadku suchości spojówek należy stosować sztuczne łzy;
- pilocarpinę, cewimelinę można zastosować u pacjentów oporny na sztuczne łzy;
- emulsję oftalmiczną cyklosporyny, najlepiej pod nadzorem okulisty mogą stosować pacjenci oporni na inne substancje;
- w przypadku zaburzeń połykania i kserostomii należy stosować następujące terapie:
 - substytuty śliny;
 - jeżeli występują objawy suchości w jamie ustnej pomimo stosowania substytutów śliny, wówczas można zastosować pilocarpinę lub cewimelinę;
 - w przypadku suchości pochwy można zastosować środki nawilżające;
- pacjentom z PBC należy zapewnić 1000 – 1500 mg wapnia i 1000 j.m. witaminy D na dobę.

2.9.1.3 *The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group (2014)*

W niniejszych wytycznych przedstawiono następujące rekomendacje dotyczące leczenia PBC:

- UDCA powinien być stosowany w celu poprawy wyników wątrobowych testów biochemicznych, wyników histologicznych, oraz w celu wydłużenia czasu do śmierci lub opóźnienia transplantacji wątroby;
- UDCA powinien być podawany w dawce 600 mg/d, jeśli reakcja nie jest optymalna należy zastosować zwiększoną dawkę do 900 mg/d;
- UDCA podaje się zwykle trzy razy dziennie (wykazano podobne efekty w działaniu, nawet jeśli jest podawany w pojedynczej dziennej dawce lub dwa razy na dobę);
- skutki terapii UDCA ocenia się według następujących punktów:
 - dobra odpowiedź:
 - w ciągu 2 lat terapii poziom ALP, ALT, i IgM w surowicy normuje się;
 - przeciętna odpowiedź:
 - w ciągu 2 lat terapii poziom ALP, ALT, i IgM w surowicy pozostaje <1,5 x GGN;
 - słaba odpowiedź:
 - w ciągu 2 lat terapii poziom ALP, ALT, i IgM w surowicy pozostaje >1,5 x GGN;
- UDCA jest jedynym lekiem wykazującym długoterminową skuteczność;

- podanie bezafibratu należy rozważyć u pacjentów, którzy wykazują słabszą odpowiedź na UDCA;
- terapię UDCA należy rozpocząć natychmiast po wykryciu wzrostu stężenia ALP w surowicy 1,5 x GGN. U pacjentów z ALP <1,5 x GGN, poziom enzymów wątrobowych należy mierzyć co 3-4 miesiące, a leczenie UDCA należy rozpocząć po wykryciu wzrostu stężenia ALP 1,5 x GGN;
- jeżeli poziom AST i/lub ALT sugeruje możliwość zapalenia wątroby i prawdopodobną progresję choroby, wówczas również należy podać UDCA;
- gdy u pacjentów z PBC zdiagnozuje się PBC-AIH (zespół nakładania pierwotnej marskości wątroby i autoimmunologicznego zapalenia wątroby), wówczas rekomenduje się u nich stosowanie prednizolonu;
- przełączenie na UDCA zaleca się po ustąpieniu cech zapalenia wątroby;
- jeżeli PBC rozwija się w kierunku cholestatycznej marskości wątroby i dalsze leczenie medyczne ma niewielki wpływ na progresję choroby, wówczas transplantacja wątroby jest jedynym podejściem terapeutycznym zapewniającym przeżycie pacjenta.

Postępowanie w przypadku objawów i powikłań;

- w przypadku świądu skóry u pacjentów z PBC skuteczne działanie wykazuje cholestyramina, powinno się ją traktować jako środek pierwszego wyboru;
- leki przeciwhistaminowe mogą być skuteczne w przypadku ciężkich zdarzeń świądu skóry;
- u pacjentów z PBC w przypadku świądu skóry skuteczna jest również ryfampicyna;
- u pacjentów z T-score (stosunek gęstości mineralnej kości (BMD) osoby badanej do średniej gęstości kości osoby młodej) poniżej 1,5 pożądane jest rozpoczęcie leczenia mającego na celu zapobieganie późniejszym załamaniom kości;
- alendronian zwiększa gęstość kości u pacjentów z PBC;
- mimo niewielkiej liczby dowodów w grupie pacjentów z PBC, preparaty z witaminą D3 oraz K2, mogą być skuteczne w przypadku osteoporozy;
- chlorowodorek cewimeliny i chlorowodorek pilokarpiny mogą być skuteczne w przypadku kserostomii u pacjentów z PBC, chociaż brak jest badań oceniających ich potencjał w celu złagodzenia objawów występujących u chorych na PBC z towarzyszącym zespołem Sjögrena;
- podawanie UDCA lub bezafibratu należy wstrzymać u pacjentów we wczesnym etapie ciąży. W razie potrzeby UDCA można podać w trzecim trymestrze ciąży.

2.9.2 Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą

Poszukiwano wytycznych klinicznych opisujących leczenie cholestatycznych chorób wątroby związanych z mukowiscydozą. Zidentyfikowano 6 wytyczne praktyki klinicznej.

Zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne:

- europejskie wytyczne *European Association for the Study of the Liver (EASL): Zarządzanie cholestatycznymi chorobami wątroby (EASL 2009)*;³⁰
- rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTGE) dotyczące cholestatycznych chorób wątroby – adaptacja wytycznych europejskich, (PTGE 2013);¹²
- zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy, (PTM 2009);³³
- stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy: zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy, (PGRM 2002);³⁴
- wytyczne diagnostyki i leczenia cholestatycznych chorób wątroby związanych z mukowiscydozą (Debray 2011);²⁷
- rekomendacje *Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group: Rekomendacje dotyczące zarządzania chorobami wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie (1999)*;⁹

Szczegółowe informacje przedstawione w zidentyfikowanych wytycznych opisano w poniższych podrozdziałach (2.9.2.1 - 2.9.2.5).

2.9.2.1 *European Association for the Study of the Liver (EASL 2009) oraz Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTGE 2013)*

Polskie wytyczne stanowią adaptację wytycznych europejskich. Zarówno w wytycznych europejskich, jak i w polskich wytycznych przedstawiono następujące zalecenia dotyczące leczenia CFALD:

- podczas długoterminowego nadzoru objawy wątrobowe występują u około 1/3 pacjentów z mukowiscydozą, ale wątrobowe kryteria diagnostyczne tej choroby są słabo zdefiniowane. Choroba może zostać wykryta przez stwierdzenie w badaniu fizykalnym powiększenia wątroby, corocznego wykonywania laboratoryjnych badań wątrobowych, a w przypadku ich nieprawidłowości wykonania badania ultrasonograficznego wątroby;
- UDCA (20-30 mg/kg/d) poprawia wyniki wątrobowych badań laboratoryjnych i wskaźniki histopatologiczne. Nie ma terapii o jednoznacznie udokumentowanej skuteczności długoterminowej w wątrobowej mukowiscydozie;
- przeszczepienie wątroby jest leczeniem z wyboru w schyłkowej niewydolności wątroby.

2.9.2.2 *Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy (PTM 2009)*

W polskich zaleceniach dotyczących leczenia mukowiscydozy, zawarto następujące wytyczne odnoszące się do leczenia chorób wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą:

- ze względu na często bezobjawowy przebieg choroby wątroby w CF konieczne jest okresowe wykonywanie (minimum raz w roku) podstawowych badań oceniających czynność wątroby (stężenie bilirubiny, albumin, wskaźnik protrombinowy, aktywność aminotransferaz i gammaglutamylotranspeptydazy) oraz badania ultrasonograficznego jamy brzusznej metodą Dopplera z oceną przepływu wrotnego;
- w leczeniu pacjentów z patologią wątroby i dróg żółciowych, a także u wszystkich po przebyciu cholestazy w okresie noworodkowym, należy podawać preparaty kwasu ursodeoksycholowego w dawce 10–40 mg/kg m.c./dobę. Ze względu na możliwość wystąpienia biegunki, dawkę należy zwiększać stopniowo. U niemowląt dawka początkowa powinna wynosić 7,5 mg/kg m.c./dobę. Ze względu na niejasną etiopatogenezę stłuszczenia wątroby nie można obecnie zaproponować standardu postępowania w tym powikłaniu, poza poprawą stanu odżywienia;
- u pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia wrotnego (powiększenie śledziony, w USG dopplerowskim zwolnienie przepływu wrotnego <15 cm/sek.) należy wykonać gastroskopię;
- w razie pojawienia się żylaków przełyku należy rozważyć zabiegi endoskopowego opaskowania żylaków przełyku EVL;
- U pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym należy rozważyć transplantację wątroby – chorzy powinni być kierowani do specjalistycznego ośrodka hepatologicznego.

2.9.2.3 Polska Grupa Robocza Mukowiscydozy (PGRM 2002)

W Stanowisku Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy przedstawiono następujące zalecenia, dotyczące leczenia chorób wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą:

- w przypadku stwierdzenia zaburzeń w drogach żółciowych (żółtaczką w wywiadzie, cechy cholestazy potwierdzonej badaniami laboratoryjnymi – wzrost stężenia GGTP, fosfatazy alkalicznej lub kwasów żółciowych w surowicy krwi) u chorego na mukowiscydozę wskazane jest podawanie preparatu kwasu ursodeoksycholowego w dawce dobowej 10–30 mg/kg m.c.;
- niemowlętom, z uwagi na możliwość wystąpienia biegunki, zalecana jest niższa dawka początkowa – 7,5 mg/kg/d;
- podejrzenie nadciśnienia wrotnego (szczególnie u chorych z powiększeniem śledziony) wymaga diagnostyki i leczenia w ośrodku specjalistycznym;
- pacjenci z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym są potencjalnymi kandydatami do przeszczepienia wątroby.

2.9.2.4 Wytyczne diagnostyki i leczenia cholestatycznych chorób wątroby związanych z mukowiscydozą (Debray 2011)

W niniejszych wytycznych zawarto następujące rekomendacje:

Rekomendacje dotyczące badań przesiewowych:

- zaleca się coroczne wykonywanie następujących badań przesiewowych:
 - badanie brzucha przez gastroenterologa;
 - ocenę biochemiczną (AST, ALT, GGTP, ALP, czas protrombinowy, płytki krwi);
 - USG jamy brzusznej z tomografią komputerową i magnetycznym rezonansem jądrowym, jeżeli istnieje obawa dotycząca nieprawidłowego charakteru zmian w wątrobie.

Rekomendacje dotyczące rozpoczęcia terapii kwasem ursodeoksycholowym:

- celem leczenia UDCA jest opóźnienie postępu choroby, a więc terapię należy rozpocząć tak szybko, jak zostanie postawiona diagnoza CFALD. Początkowo zaleca się dzienną dawkę 20 mg/kg. Ocenę wskaźników cholestazy należy wykonać po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczeniem UDCA w celu sprawdzenia skuteczności terapii i ewentualnego zwiększenia dawki.

Rekomendacje dotyczące wsparcia żywieniowego:

- zaleca się zwiększenia spożycia energii o 150% (w stosunku do zalecanego dziennego spożycia);
- zwiększenie udziału tłuszczów o 40-50% poprzez wykorzystanie suplementacji średniołańcuchowymi trójglicerydami (MCT) ze szczególnym uwzględnieniem wielonasyconych kwasów tłuszczowych;
- u pacjentów chorych na mukowiscydozę z marskością wątroby należy unikać soli, ponieważ może się ona przyczynić do rozwoju wodobrzusza;
- pacjentom z CFALD należy podawać witaminy rozpuszczalne w tłuszczach: wysokie dawki witaminy A (5,000-15,000 j.m. na dobę), witaminę E (100-500 mg na dobę), witaminę D (50 ng/kg). Czasami konieczne jest stosowanie witaminy K (1-10 mg na dobę.)

Rekomendacje dotyczące skierowania do ośrodka transplantacyjnego:

- wyraźnymi wskazaniami do transplantacji wątroby u pacjentów z CFALD są:
 - postępujące zaburzenia czynności wątroby (spadek albumin <30 g/l; zwiększenie koagulopatii);
 - rozwój wodobrzusza i żółtaczkii;
 - niekontrolowane środkami konwencjonalnymi krwawienia z żyłaków;
 - ciężkie niedożywienie, brak reakcji na intensywne wsparcie żywieniowe;
 - pogarszająca się jakość życia związana z chorobą wątroby;
 - pogarszająca się czynność płuc.

2.9.2.5 *Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group (1999)*

W niniejszych wytycznych zawarto następujące rekomendacje:

- pacjentom z CFALD rekomenduje się stosowanie kwasu ursodeoksycholowego w dawce 20 mg/kg/d. Sugeruje się rozdzielanie tej dawki na co najmniej dwie porcje podawane rano i wieczorem, a jeszcze lepiej na trzy lub cztery porcje. Rozpoczęcie leczenia UDCA zaleca się po rozpoznaniu problemów wątrobowych;
- tauryna nie jest zalecana w leczeniu CFALD, chociaż może mieć potencjalne korzyści w łagodzeniu objawów ciężkiej biegunki tłuszczowej u pacjentów z mukowiscydozą;
- wszyscy pacjenci z CFALD powinni otrzymać pełny cykl szczepień przeciwko zapaleniu wątroby typu A i B, chyba, że zakażenie tymi wirusami zostało wcześniej udokumentowane;
- pacjentom ze znaczną cholestazą zaleca się stosowanie preparatów zawierających średniołańcuchowe trójglicerydy (MCT);
- nie należy ograniczać spożycia białka, chyba, że pacjent ma niewyrównaną niewydolność wątroby z encefalopatią;
- co 6 do 12 miesięcy należy monitorować status witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Wszystkie dawki witamin wraz z suplementami enzymów trzustkowych powinny być podawane z posiłkami. Witamina E w dawce od 15 do 25 j.m./kg/dzień, witamina D2 lub D3 w dawce 800-1600 j.m./d lub 25-hydroksywitamina D w dawce od 2 do 4 µg/kg/d. Pacjenci z niskim stężeniem retinolu w osoczu powinni otrzymywać suplementy witaminy A w dawce od dwóch do czterech razy zalecanego spożycia witaminy A dla danego przedziału wiekowego. W celu oceny statusu witaminy K należy monitorować czas protrombinowy. Witaminę K należy podawać w dawce od 2,5 mg (niemowlęta) do 10 mg (młodzież i osoby dorosłe) rozpoczynając od 2x w tygodniu i przechodząc do dawki dziennej, w zależności od stanu odpowiedzi na terapię;
- u dorosłych pacjentów z mukowiscydozą i nadciśnieniem wrotnym, którzy nie mieli przypadków krwawienia z przewodu pokarmowego, dokumentacji obecności żylaków, leczenie β-blokerami może być korzystne, w celu zapobiegania pierwszemu krwotokom;
- u pacjentów z ciężkimi, przewlekłymi, krwawiącymi żylakami, leczenie β-blokerami należy traktować jako terapię dodatkową w celu uniknięcia dalszych epizodów krwawienia;
- leczenie wodobrzusza polega na:
 - ograniczeniu spożycia soli;
 - przyjmowaniu leków moczopędnych (początkowo spironolakton a następnie dodanie furosemidu);
 - wykonaniu przesyjnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-układowego, w przypadku poważnego wodobrzusza;

- encefalopatię wątroby leczy się w następujący sposób:
 - ograniczenie spożycia białka,
 - przyjmowanie laktulozy i/lub doustnych antybiotyków;
 - zapobieganie krwawieniom z przewodu pokarmowego oraz zaparciom;
 - uwzględnienie możliwości transplantacji wątroby;
- przeszczep wątroby należy rozważyć, szczególnie jeśli czynności płuc są stosunkowo dobrze zachowane;

2.9.3 Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie opisanych wytycznych w odniesieniu do stosowanych schematów leczenia PBC i CFALD.

Tab. 8. Schematy leczenia PBC i CFALD na podstawie wyżej opisanych wytycznych.

Wytyczne	Schemat leczenia
<u>Pierwotna żółciowa marskość wątroby</u>	
Polska (PTGE 2013) oraz Europa (EASL 2009)	<p>Pacjenci z PBC (także z bezobjawową postacią choroby) powinni być leczeni UDCA w dawce 13-15 mg/kg/d.</p> <p>W przypadku pacjentów z suboptymalną odpowiedzią biochemiczną na leczenie UDCA, jedną z sugerowanych możliwości u chorych bez marskości wątroby jest połączenie UDCA z budezonidem w dawce 6-9 mg/dobę.</p> <p>Przeszczepienie wątroby należy rozważyć u chorych z zaawansowaną chorobą.</p>
Stany Zjednoczone (ASLD 2009)	<p>UDCA w dawce 13-15 mg/kg/d jest rekomendowany pacjentom z PBC, którzy mają nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych, niezależnie od histologicznego stadium.</p> <p>W przypadku oporności pacjenta na sekwestranty kwasu żółciowego, w leczeniu świądu można wykorzystać następujące substancje: ryfampicynę, antagonistów receptorów opioidowych, takich jak naltrekson, sertralinę.</p> <p>W przypadku suchości spojówek należy stosować: sztuczne łzy, pilokarpinę, cewimelinę, emulsję oftalmiczną cyklosporyny.</p> <p>W przypadku zaburzeń połykania i kserostomii należy stosować następujące terapie: substytuty śliny, pilokarpinę lub cewimelinę;</p> <p>Pacjentom z PBC należy zapewnić 1000 – 1500 mg wapnia i 1000 j.m. witaminy D na dobę.</p>

Wytyczne	Schemat leczenia
Japonia (<i>The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group</i> 2014)	<p>UDCA powinien być podawany w dawce 600 mg/d, jeśli reakcja nie jest optymalna należy zastosować zwiększoną dawkę do 900 mg/d.</p> <p>UDCA jest jedynym lekiem wykazującym długoterminową skuteczność.</p> <p>Podanie bezafibratu należy rozważyć u pacjentów, którzy wykazują słabszą odpowiedź na UDCA.</p> <p>Gdy u pacjentów z PBC zdiagnozuje się PBC-AIH (zespół nakładania pierwotnej marskości wątroby i autoimmunologicznego zapalenia wątroby), wówczas rekomenduje się u nich stosowanie prednizolonu.</p> <p>Transplantacja wątroby jest jedynym podejściem terapeutycznym zapewniającym przeżycie pacjenta w przypadku gdy PBC zmierza w kierunku cholestatycznej marskości wątroby.</p> <p>W przypadku świądu skóry u pacjentów z PBC skuteczne działanie wykazuje: cholestyramina, leki przeciwhistaminowe, ryfampicyna.</p> <p>Alendronian zwiększa gęstość kości u pacjentów z PBC.</p> <p>Preparaty z witaminą D3 oraz K2, mogą być skuteczne w przypadku osteoporozy.</p> <p>Chlorowodorek cewimeliny i chlorowodorek pilokarpiny mogą być skuteczne w przypadku kserostomii u pacjentów z PBC.</p> <p style="text-align: center;"><u>Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą</u></p>
Polska (PTGE 2013) oraz Europa (EASL 2009)	<p>UDCA (20-30 mg/kg/d) poprawia wyniki wątrobowych badań laboratoryjnych i wskaźniki histopatologiczne. Nie ma terapii o jednoznacznie udokumentowanej skuteczności długoterminowej w wątrobowej mukowiscydozie.</p> <p>Przeszczepienie wątroby jest leczeniem z wyboru w schyłkowej niewydolności wątroby.</p>
Polska (PTM 2009)	<p>Ze względu na często bezobjawowy przebieg choroby wątroby w CF konieczne jest okresowe wykonywanie (minimum raz w roku) podstawowych badań oceniających czynność wątroby.</p> <p>W leczeniu pacjentów z patologią wątroby i dróg żółciowych, a także u wszystkich po przebyciu cholestazy w okresie noworodkowym, należy podawać preparaty UDCA w dawce 10–40 mg/kg m.c./dobę.</p> <p>U pacjentów z podejrzeniem nadciśnienia wrotnego należy wykonać gastroscopię.</p> <p>W razie pojawienia się żylaków przełyku należy rozważyć zabiegi endoskopowego opaskowania żylaków przełyku EVL.</p> <p>U pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym należy rozważyć transplantację wątroby.</p>
Polska (PGRM 2002)	<p>W przypadku stwierdzenia zaburzeń w drogach żółciowych u chorego na mukowiscydozę wskazane jest podawanie preparatu UDCA w dawce dobowej 10–30 mg/kg m.c.</p> <p>Niemowlętom, z uwagi na możliwość wystąpienia biegunki, zalecana jest niższa dawka początkowa – 7,5 mg/kg/d.</p> <p>Podejrzenie nadciśnienia wrotnego wymaga diagnostyki i leczenia w ośrodku specjalistycznym.</p> <p>Pacjenci z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym są potencjalnymi kandydatami do przeszczepienia wątroby.</p>

Wytyczne	Schemat leczenia
Europa (Debray 2011)	<p>Celem leczenia UDCA jest opóźnienie postępu choroby, a więc terapię należy rozpocząć tak szybko, jak zostanie postawiona diagnoza CFALD. Początkowo zaleca się dzienną dawkę 20 mg/kg.</p> <p>Zaleca się zwiększenia spożycia energii o 150%, zwiększenie udziału tłuszczów o 40-50%.</p> <p>U pacjentów chorych na mukowiscydozę z marskością wątroby należy unikać soli, ponieważ może się ona przyczynić do rozwoju wodobrzusza.</p> <p>Pacjentom z CFALD należy podawać witaminy rozpuszczalne w tłuszczach: wysokie dawki witaminy A, witaminę E, witaminę D. Czasami konieczne jest stosowanie witaminy K.</p> <p>Wyraźnymi wskazaniami do transplantacji wątroby u pacjentów z CFALD są: postępujące zaburzenia czynności wątroby, rozwój wodobrzusza i żółtaczki, niekontrolowane środkami konwencjonalnymi krwawienia z żyłaków, ciężkie niedożywienie, brak reakcji na intensywne wsparcie żywieniowe, pogarszająca się jakość życia związana z chorobą wątroby, pogarszająca się czynność płuc.</p>
Stany Zjednoczone (Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group 1999)	<p>Pacjentom z CFALD rekomenduje się stosowanie UDCA w dawce 20 mg/kg/d. Sugeruje się rozdzielanie tej dawki na co najmniej dwie porcje podawane rano i wieczorem, a jeszcze lepiej na trzy lub cztery porcje.</p> <p>Wszyscy pacjenci z CFALD powinni otrzymać pełny cykl szczepień przeciwko zapaleniu wątroby typu A i B.</p> <p>Pacjentom ze znaczną cholestazą zaleca się stosowanie preparatów zawierających średniołańcuchowe trójglicerydy.</p> <p>Wszystkie dawki witamin wraz z suplementami enzymów trzustkowych powinny być podawane z posiłkami: witamina E, witamina D2 lub D3 lub 25-hydroksywitamina D, witamina A, witamina K.</p> <p>Leczenie wodobrzusza polega na: ograniczeniu spożycia soli, przyjmowaniu leków moczopędnych, wykonaniu przeszłyjnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-układowego.</p> <p>Encefalopatię wątroby leczy się w następujący sposób: ograniczenie spożycia białka, przyjmowanie laktulozy i/lub doustnych antybiotyków, zapobieganie krwawieniom z przewodu pokarmowego oraz zaparciom, uwzględnienie możliwości transplantacji wątroby.</p> <p>Przeszczep wątroby należy rozważyć, szczególnie jeśli czynności płuc są stosunkowo dobrze zachowane.</p>

We wszystkich wyżej przytoczonych wytycznych, w przypadku leczenia pierwotnej żółciowej marskości wątroby, jedynym rekomendowanym lekiem (poza preparatami stosowanymi w leczeniu objawów i powikłań (świądu, przewlekłego zmęczenia, suchości błon śluzowych) jest kwas ursodeoksycholowy. W wytycznych Japońskich (*The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group 2014*) podkreślono, że UDCA jest jedynym lekiem wykazującym długoterminową skuteczność w przypadku leczenia PBC.

W przypadku leczenia cholestatycznych chorób wątroby związanych z mukowiscydozą, również we wszystkich wyżej opisanych wytycznych, mimo braku jednoznacznie udokumentowanej skuteczności długoterminowej terapii UDCA w leczeniu CFALD, kwas ursodeoksycholowy jest rekomendowany do stosowania w wyżej wymienionym schorzeniu.

2.10 Rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia rekomendacji dla kwasu ursodeoksycholowego we wnioskowanym wskazaniu przeszukano strony internetowe następujących organizacji działających w ochronie zdrowia, agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych:

- *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* – Wielka Brytania;
- *Greater Manchester Medicines Management Group (GMMM)* – Wielka Brytania;
- *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* – Wielka Brytania;
- *National Horizon Scanning Centre (NHSC)* – Wielka Brytania;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Szkocja;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)* – Francja;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* – Kanada;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Australia;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* – Walia;
- *Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU)* – Szwecja;
- *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE)* – Belgia;
- *Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL)* – Czechy;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* – Niemcy;
- *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* – USA;
- *Food and Drug Administration (FDA)* – Stany Zjednoczone.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych (03.07.2015), odnaleziono 5, pozytywnych rekomendacji dotyczących stosowania kwasu ursodeoksycholowego w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości choroby oraz 4 pozytywne rekomendacje dotyczące wykorzystania UDCA w terapii pacjentów z cholestatycznymi chorobami wątroby związanymi z mukowiscydozą. Na stronie *National Institute of Clinical Excellence (NICE)* odnaleziono również jedną negatywną opinię NICE, dotyczącą stosowania UDCA w terapii pacjentów z CFALD, opinię wydano na podstawie podsumowania wniosków zawartych w przeglądzie Cochrane'a. Informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji opisano poniżej.

Rekomendacja SMC (Scottish Medicines Consortium, Szkocja)

Szkocka agencja SMC wydała 5 lipca 2013 roku pozytywną rekomendację dla kwasu ursodeoksycholowego (Ursofalk®) stosowanego m.in. w leczeniu **pierwotnej żółciowej marskości wątroby**, pod warunkiem, że nie jest to niewyrównana marskość wątroby.³⁵

Rekomendacja HAS (Haute Autorité de Santé, Francja)

Francuska agencja HAS wydała 7 listopada 2007 roku decyzję o podtrzymaniu wcześniejszej pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Ursolvan®, z zachowaniem 65% poziomu refundacji m.in. dla pacjentów z przewlekłymi cholestatycznymi chorobami wątroby, a zwłaszcza z **pierwotną żółciową marskością wątroby** oraz **chorobami wątroby związanymi z mukowiscydozą**.³⁶

Francuska agencja HAS wydała 20 marca 2013 roku decyzję o podtrzymaniu wcześniejszej pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Ursolvan®, z zachowaniem 65% poziomu refundacji m.in. dla pacjentów z przewlekłymi cholestatycznymi chorobami wątroby, a zwłaszcza z **pierwotną żółciową marskością wątroby** oraz **chorobami wątroby związanymi z mukowiscydozą**.³⁷

Francuska agencja HAS również wydała pozytywną rekomendację dla preparatu Delursan® (15 luty 2012 r.) oraz dla preparatu Cholurso® (15 luty 2012 r.) stosowanych m.in. w leczeniu **pierwotnej żółciowej marskości wątroby** oraz **przewlekłej cholestazy związanej z mukowiscydozą**.^{38, 39}

Rekomendacja NICE (National Institute of Clinical Excellence)

Ze względu na brak jednoznacznych dowodów dotyczących skuteczności UDCA w terapii pacjentów z **chorobami wątroby związanymi z mukowiscydozą**, rutynowe stosowanie UDCA u osób z CF nie jest zalecane. W dokumencie podkreślono, że ze względu na ważność wstępnych wyników oraz z powodu braku innej skutecznej interwencji stosowanej u pacjentów z CFALD, istotne jest przeprowadzenie wielośrodkowych badań RTC u pacjentów z CFALD, poddanych terapii UDCA.⁴⁰

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono wiadomości podsumowujące, dotyczące zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych.

Tab. 9. Podsumowanie zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych.

Agencja i rok	Preparat	Wskazanie	Rodzaj rekomendacji
SMC 2013	Ursofalk®	pierwotna żółciowa marskość wątroby	pozytywna
HAS 2007	Ursolvan®	pierwotna żółciowa marskość wątroby oraz choroby wątroby związane z mukowiscydozą	pozytywna

Agencja i rok	Preparat	Wskazanie	Rodzaj rekomendacji
HAS 2013	Ursolvan®	pierwotna żółciowa marskość wątroby oraz choroby wątroby związane z mukowiscydozą	pozytywna
HAS 2012	Delursan®	pierwotna żółciowa marskość wątroby oraz choroby wątroby związane z mukowiscydozą	pozytywna
HAS 2012	Cholurso®	pierwotna żółciowa marskość wątroby oraz choroby wątroby związane z mukowiscydozą	pozytywna
NICE 2013	ogólnie UDCA	choroby wątroby związane z mukowiscydozą	negatywna

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest kwas ursodeoksycholowy w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium. Analizowane wskazanie jest szersze niż uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego,⁴¹ zgodnie z którą kwas ursodeoksycholowy wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą jedynie u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat.[‡]

Szczegółowe dane dotyczące kwasu ursodeoksycholowy przedstawiono poniżej.

3.1 Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®)

3.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące kwasu ursodeoksycholowego. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).¹

Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.

Nazwa międzynarodowa	kwas ursodeoksycholowy
Nazwa handlowa	Proursan®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki zawierające kwasy żółciowe, (A05AA02)
Postać	biała, twarda kapsułka żelatynowa zawierająca biały granulat
Skład jakościowy i ilościowy	1 kapsułka zawiera 250 mg kwasu ursodeoksycholowego
Data dopuszczenia do obrotu	22 kwietnia 2004
Data przedłużenia pozwolenia	12 listopada 2013
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	10457
Podmiot odpowiedzialny	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1, 140 00 Praha 4 Republika Czeska

[‡] Analizowane wskazanie refundacyjne dla kwasu ursodeoksycholowego (w postaci kapsułek) bez ograniczeń wiekowych jest szersze niż uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z którą UDCA wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat (podawanie od 1 miesiąca do 18 lat jest formalnie wskazane dla kwasu ursodeoksycholowy w postaci zawiesiny doustnej).

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

- Rozpuszczanie cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni, czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana.
- Pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby.
- Zapalenie błony śluzowej żołądka spowodowane zarzucaniem żółci.

Dzieci i młodzież

- Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie objawowe pierwotnej żółciowej marskości wątroby (PBC)

W pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby stosuje się 14 ± 2 mg/kg mc. Przez pierwsze 3 miesiące leczenia, produkt Proursan® należy przyjmować w dawkach podzielonych na dobę. Gdy parametry czynnościowe wątroby ulegną poprawie, dawka dobową może być przyjmowana raz na dobę wieczorem. W tabeli poniżej przedstawiono schemat zalecanego dawkowania.

Tab. 11. Schemat zalecanego dawkowania.

Masa ciała [kg]	Dawka dobową [mg/kg mc.]	Pierwsze 3 miesiące			Późniejsza terapia
		rano	w południe	wieczorem	wieczorem (1 x na dobę)
47 – 62	12 – 16	1	1	1	3
63 – 78	13 – 16	1	1	2	4
79 – 93	13 – 16	1	2	2	5
94 – 109	14 – 16	2	2	2	6
Ponad 110		2	2	3	7

Nie ma ograniczeń czasowych przyjmowania produktu Proursan® w pierwotnej marskości żółciowej wątroby.

W rzadkich przypadkach, u pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby, na początku leczenia może dojść do nasilenia objawów klinicznych (np. świądu). Jeśli to nastąpi, należy kontynuować leczenie stosując połowę dawki dobowej produktu Proursan®, a następnie stopniowo zwiększać dawkę preparatu (zwiększając dawkę co tydzień o jedną kapsułkę), aż do uzyskania zalecanej dawki.

Dzieci i młodzież

U dzieci powyżej 2 lat dawkę ustala się indywidualnie. Zalecana dawka wynosi 10-20 mg/kg masy ciała na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat z mukowiscydozą: 20 mg/kg mc. na dobę w 2-3 dawkach podzielonych. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 30 mg/kg mc. na dobę.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać bez rozgryzania, popijając odpowiednią ilością płynu.

3.1.4 Mechanizm działania

Kwas ursodeoksycholowy występuje w niewielkiej ilości w żółci.

Po doustnym podaniu kwasu ursodeoksycholowego wysycenie żółci cholesterolem zmniejsza się w następstwie zahamowania wchłaniania cholesterolu w jelicie i zmniejszenia wydzielania cholesterolu do żółci. Złogi cholesterolowe stopniowo rozpuszczają się, prawdopodobnie na skutek rozpraszania się cholesterolu i tworzenia ciekłych kryształów.

W świetle najnowszej wiedzy działanie kwasu ursodeoksycholowego w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych.

Dzieci i młodzież – mukowiscydoza

Na podstawie raportów z badań klinicznych dostępne są wyniki wieloletnich obserwacji (10 lat i dłuższe), dotyczące leczenia UDCA u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych, związanymi z mukowiscydozą. Istnieją dowody, że leczenie UDCA może powodować zmniejszenie proliferacji przewodu żółciowego, zatrzymanie progresji histologicznego uszkodzenia wątroby i dróg żółciowych, a nawet wpływać na odwrócenie zmian w przypadku podania we wczesnym stadium CFAHD. Leczenie UDCA należy rozpocząć jak najwcześniej po rozpoznaniu zaburzeń wątroby i dróg żółciowych, związanych z mukowiscydozą, w celu optymalizacji skuteczności leczenia.

3.1.5 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Proursan® nie należy stosować u pacjentów z:

- ostrym zapaleniem pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych;
- niedrożnością dróg żółciowych (niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego);
- częstymi epizodami kolki żółciowej;

- zwapniałymi kamieniami żółciowymi widocznymi w promieniach rentgenowskich;
- osłabioną kurczliwość pęcherzyka żółciowego;
- nadwrażliwością na kwasy żółciowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (skrobię kukurydzianą, krzemionkę koloidalną bezwodną, stearynian magnezu, dwutlenek tytanu, żelatynę);
- po nieudanym zabiegu portoenterostomii lub braku uzyskania poprawy w przepływie żółci u dzieci z niedrożnością dróg żółciowych.

3.1.6 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania może wystąpić biegunka. Przedawkowanie produktu jest mało prawdopodobne, ponieważ zwiększenie dawki powoduje pogorszenie wchłaniania kwasu ursodeoksycholowego, a tym samym zwiększenie jego ilości wydalanej z kałem.

W przypadku wystąpienia biegunki nie jest konieczne żadne szczególne postępowanie, a następstwa biegunki można leczyć objawowo, uzupełniając płyny i elektrolity.

3.1.7 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określa się według następującej klasyfikacji:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10000$);
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia żołądka i jelit:

W badaniach klinicznych często zgłaszano występowanie jasnych stolców lub biegunki podczas przyjmowania kwasu ursodeoksycholowego.

Bardzo rzadko podczas leczenia pierwotnej marskości żółciowej wątroby występował silny ból w prawym górnym kwadrancie brzucha.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

W trakcie leczenia kwasem ursodeoksycholowym w bardzo rzadkich przypadkach może dojść do zwapnienia kamieni żółciowych.

W trakcie leczenia ciężkiej pierwotnej marskości żółciowej wątroby obserwowano bardzo rzadko przypadki nasilenia objawów marskości wątroby, które częściowo ustępowały po odstawieniu leku.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Bardzo rzadko może wystąpić pokrzywka.

4 Komparatory

Zgodnie rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: analiza powinna zawierać opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania. Technologię opcjonalną stanowi procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Refundowaną technologię opcjonalną stanowi technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.⁴²

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”²

Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi przedstawionymi w wytycznych dotyczących leczenia pierwotnej żółciowej marskości wątroby (rozdział 2.9) lekiem z wyboru wleczeniu chorych z PBC jest kwas ursodeoksycholowy. Według danych przedstawionych w załączniku do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w chwili obecnej żaden preparat UDCA nie jest w warunkach polskich refundowany ze środków publicznych.⁴³ Ponadto w wykazie leków refundowanych (na dzień 24 czerwca 2015 r.) nie zidentyfikowano żadnych interwencji refundowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu (pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby).⁴³

W przypadku zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą obecnie jedyną, rekomendowaną (pomimo słabych dowodów klinicznych na skuteczność UDCA w CFALD) terapią zapobiegająca progresji choroby jest kwas ursodeoksycholowy (rozdział 2.9.2). Podobnie jak w przypadku PBC, w

wykazie leków refundowanych (na dzień 24 czerwca 2015 r.) nie zidentyfikowano żadnych interwencji refundowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu (zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą).

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, wobec braku refundacji preparatów kwasu ursodeoksycholowego i braku innych technologii opcjonalnych stosowanych w leczeniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium oraz zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą, na potrzeby niniejszej analizy, jako komparator wykorzystano placebo.

5 Efekty zdrowotne

5.1.1 Pierwotna żółciowa marskość wątroby

W przypadku pierwotnej żółciowej marskości wątroby, do ocenianych punktów końcowych można zaliczyć:⁴⁴

- zgon;
- jakość życia;
- transplantację wątroby;
- objawy cholestazy;
- choroby związane z wątrobą;
- pomiary biochemiczne;
- wyniki biopsji wątroby;
- zdarzenia niepożądane.

Zgodnie z rekomendacjami *American Association for the Study of Liver Diseases*, dotyczącymi projektowania i punktów końcowych w badaniach klinicznych odnoszących się do pierwotnej żółciowej marskości wątroby, włączenie oceny zgonów i przeszczepów wątroby jako pierwszorzędowych punktów końcowych – pomimo, że pożądane – jest często niewykonalne z powodu powolnego postępu choroby oraz ograniczonej liczebności chorych biorących udział w badaniach. Markery biochemiczne (takie jak aktywność fosfatazy alkalicznej, aminotransferazy asparaginianowej oraz stężenie bilirubiny) mogą stanowić satysfakcjonujące pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach klinicznych.⁴⁵

Pomiary biochemiczne można przeliczyć na twarde punkty końcowe, czego przykładem jest model opracowany w Mayo Clinic. Jest to matematyczny model umożliwiający prognozowanie prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów z pierwotną żółciową marskością wątroby.⁴⁶

W celu opracowania modelu wykorzystano dane 312 pacjentów z pierwotną żółciową marskością wątroby, którzy zostali włączeni do jednego z dwóch podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, randomizowanych badań klinicznych, przeprowadzonych w klinice Mayo, oceniających stosowanie D-penicylaminy w leczeniu PBC.⁴⁶

Model Mayo stworzono wykorzystując metodę analizy regresji wieloczynnikowej wg Cox'a, która pozwala na wyliczenie prawdopodobieństwa przeżycia określonego czasu jako funkcji wybranych parametrów wg wzoru:^{46, 47}

$$S(t, X_i) = \{S_0(t)\}^{expR}$$

gdzie: $S(t, X_i)$ jest prawdopodobieństwem przeżycia czasu (t) chorego z liczbą (i) ocenianych parametrów o wartościach X; $S_0(t)$ jest podstawową (bazową) funkcją

przeżycia czasu t w rozpatrywanej grupie chorych; R jest wartością wskaźnika ryzyka wyliczonego na podstawie parametrów X .

W Modelu Mayo Clinic uwzględniono następujące parametry:⁴⁶

- wiek w chwili rozpoznania PBC;
- stężenie bilirubiny w surowicy;
- stężenie albumin w surowicy;
- czas protrombinowy w sekundach;
- obecność obrzęków obwodowych.

Wzór na wskaźnik ryzyka R w tym modelu ma postać:^{46, 47}

$$R = 0,871 \times \ln(\text{stężenie bilirubiny}) - 2,53 \times \ln(\text{stężenie albumin}) + 0,039 \times \text{wiek} + 2,83 \times \ln(\text{czas protrombinowy}) + 0,859 \times \text{obrzęki}$$

Powyższy model jest oparty na danych uzyskanych w jednym punkcie czasowym PBC („*time-fixed*”). Najczęściej jest to moment rozpoznania choroby. Taki model nie uwzględnia czynników zależnych od czasu i zmieniających się w czasie. Jednak w wieloletnim przebiegu PBC często dochodzi do nieprzewidywanych zdarzeń, jak np. krwawienia z żyłaków przełyku lub zatrucia pokarmowego wywołującego encefalopatię, które zmuszają do wykonania nie planowanej wcześniej transplantacji. Stąd też istnieją próby stworzenia innego niż „*time-fixed*” modelu prognostycznego opartego na danych zmieniających się w czasie („*time-dependent*”). Dotychczas opublikowano dwie, różniące się metodologicznie próby stworzenia takiego modelu.⁴⁷

Model Mayo był sprawdzany u chorych z PBC w kilku ośrodkach Ameryki Północnej oraz w Europie Zachodniej, gdzie stwierdzono jego przydatność w prognozowaniu przeżycia w tych populacjach chorych. Model ten nie sprawdził się jednak w populacji polskich pacjentów z tą chorobą, dlatego też opracowano własny model przeżycia dla chorych z PBC opierający się tylko na jednym parametrze – stężeniu bilirubiny.^{47, 48}

Wyodrębnienie czynników ryzyka i opracowanie własnego modelu przeżycia przeprowadzono na 162 chorych z udokumentowaną PBC. Ostateczny wzór modelu stworzony na danych od 162 chorych ma postać:^{47, 48}

$$S(t, X) = S_0(t)^{\exp 1,11[\ln(\text{bilirubina w mg/dl})]}$$

gdzie: $S(t, X)$ oznacza szansę przeżycia czasu t chorego z wartościami X parametrów rokowniczych, a $S_0(t)$ jest podstawową (bazową) funkcją przeżycia i jest znane dla każdego momentu od rozpoznania przez 7 lat.

Model („*time-fixed*”) ten może być użyty jednorazowo, (np. w chwili rozpoznania choroby) i określa ryzyko zgonu pacjenta na każdy rok przez kolejne 7 lat choroby.

Dodatkowo opracowano również model określający przeżycie chorych z PBC zależny od czasu („*time-dependent*”). Model również był oparty jedynie na logarytmie naturalnym stężenia bilirubiny. Ostateczny wzór modelu zależnego od czasu jest następujący:^{47, 48}

$$S(t, X) = S_0(t) \exp\{1,348[\ln(\text{bilirubina w mg/dl}) - 0,157]\}$$

gdzie: $S_0(t)$ jest podstawową (bazową) funkcją przeżycia i wynosi 0,9968 dla jednego roku, a 0,9984 dla 6 miesięcy.

Model ten pozwala określić szansę przeżycia najbliższego roku od chwili jego obliczenia.

5.1.2 Cholestatyczne choroby wątroby związane z mukowiscydozą

W przypadku cholestatycznych chorób wątroby związanych z mukowiscydozą, do istotnych klinicznie punktów końcowych można zaliczyć:⁴⁹

- zgon;
- transplantację wątroby;
- zmianę masy ciała;
- pomiary biochemiczne;
- ocenę wielkości wątroby;
- zdarzenia niepożądane.

6 Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTMiT

Na stronie AOTMiT nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących stosowania preparatu Proursan® (kwas ursodeoksycholowy) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium.

Na stronie AOTMiT odnaleziono jedną rekomendację odnoszącą się do kwasu ursodeoksycholowego. Prezes AOTMiT wydał negatywną rekomendację (przychylił się do Stanowiska Rady Przejrzystości) w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ursopol we wskazaniu: rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego (Rekomendacja nr 218/2014 z dnia 22 września 2014 r.).⁵⁰ Jako uzasadnienie negatywnej rekomendacji podano brak wysokiej jakości dowodów naukowych wskazujących na całkowite wyleczenie kamicy żółciowej za pomocą metod nieoperacyjnych takich, jak terapia z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego we wnioskowanym wskazaniu.

Zidentyfikowano następujące rekomendacje Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT dotyczące leczenia pierwotnej żółciowej marskości wątroby:

- Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego **Vasosan P (cholestyramina)** we wskazaniach: choroba Leśniewskiego-Crohna u pacjentów po resekcji dystalnego odcinka jelita cienkiego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, **pierwotna żółciowa marskość wątroby**, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów nietolerujących statyt lub w przypadku braku możliwości osiągnięcia założonych celów leczenia hipolipemizującego w monoterapii (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r.). Stosowanie cholestyraminy w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych jak również w pierwotnej żółciowej marskości wątroby jest zalecane przez ekspertów jako pierwszoliniowa metoda zwalczania świądu.⁵¹ Prezes AOTMiT przychylił się do stanowiska Rady Przejrzystości (rekomendacja nr 65/2014 z dnia 10 czerwca 2013 r.).⁵²

Na stronie AOTMiT nie odnaleziona żadnych rekomendacji odnoszących się do leczenia pacjentów z CFALD.

7 Dotychczasowe finansowanie

Proursan® nie jest aktualnie refundowany w Polsce.

7.1 Uzasadnienie grupy limitowej

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Proursan® ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą oraz w przebiegu pierwotnej żółciowej marskości wątroby w początkowym stadium choroby dla dostępnej prezentacji doustnej leku, tj. kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD. Analizowane wskazanie jest szersze niż uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego,⁵³ zgodnie z którą kwas ursodeoksycholowy wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą jedynie u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat.[§]

Zgodnie z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej: „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne, zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.⁵⁴

Kwas ursodeoksycholowy nie spełnia powyższych kryteriów, ze względu na brak istniejącej grupy limitowej, w której byłyby substancje czynne o tej samej nazwie międzynarodowej lub innej nazwie, ale zbliżonym mechanizmie działania.⁴³ Tym samym, wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej w ramach katalogu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy: „Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy

[§] Analizowane wskazanie refundacyjne dla kwasu ursodeoksycholowego (w postaci kapsułek) bez ograniczeń wiekowych jest szersze niż uwzględnione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, zgodnie z którą UDCA wskazany jest w zaburzeniach czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży od 6 do 18 lat (podawanie od 1 miesiąca do 18 lat jest formalnie wskazane dla kwas ursodeoksycholowy w postaci zawiesiny doustnej).

o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.”

Dla analizowanego problemu decyzyjnego zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości kwasu ursodeoksycholowego nad placebo (patrz Analiza kliniczna⁵⁵), tym samym nie zachodzą powyższe okoliczności.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo

zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo

wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.3

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r.,⁵⁶ minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2015 roku ustalono w wysokości 1 750 PLN.

Urzędową cenę zbytu kwasu ursodeoksycholowego (Poursan, kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD) we wnioskowanym wskazaniu przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na poziomie [REDACTED]

Koszt miesięcznej terapii kwasem ursodeoksycholowym spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności 30% (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy).³ Kwas ursodeoksycholowy, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni we wnioskowanych wskazaniach, a miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności [REDACTED]

[REDACTED] wszystkie ceny zostały wyliczone na podstawie wartości DDD dla kwasu ursodeoksycholowego, podanej na stronie WHO tj. DDD – 750 mg.⁵⁷

Tab. 12. Wnioskowana cena kwasu ursodeoksycholowego (Poursan, kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD).

Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN	Koszt NFZ, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W związku z powyższym, kwas ursodeoksycholowy kwalifikuje się do poziomu refundacji [REDACTED].

7.2 Instrument dzielenia ryzyka

Firma nie zaproponował żadnego instrumentu podziału ryzyka (RSS ang. *Risk Sharing Scheme*).

8 Problem decyzyjny wg PICO

Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie lub pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium
Interwencja (I)	kwas ursodeoksycholowy (Proursan®)
Komparator (C)	placebo
Efekty zdrowotne (O)	<u>ocena skuteczności PBC:</u> <ul style="list-style-type: none">• zgon• jakość życia• transplantacja wątroby• objawy cholestazy• choroby związane z wątrobą• pomiary biochemiczne• wyniki biopsji wątroby <u>ocena bezpieczeństwa PBC:</u> <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane <u>ocena skuteczności CFALD:</u> <ul style="list-style-type: none">• zgon• transplantacja wątroby• zmiana masy ciała• pomiary biochemiczne• ocena wielkości wątroby <u>ocena bezpieczeństwa CFALD:</u> <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane

Spis tabel

Tab. 1. Stopnie nasilenia zmian destrukcyjnych – klasyfikacja histologiczna.	8
Tab. 2. Klasyfikacja kliniczna PBC.	8
Tab. 3. Zachorowalność na PBC wśród mieszkańców Olmsted County, Minnesota, z podziałem na płeć.	13
Tab. 4. Pacjenci z pierwotną żółciową marskością wątroby w początkowym stadium – dane epidemiologiczne dla Polski.	14
Tab. 5. Objawy ze strony wątroby i dróg żółciowych u pacjentów z mukowiscydozą.	15
Tab. 6. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą – dane epidemiologiczne dla Polski.	15
Tab. 7. Fazy naturalnej progresji PBC.	16
Tab. 8. Schematy leczenia PBC i CFALD na podstawie wyżej opisanych wytycznych.	31
Tab. 9. Podsumowanie zidentyfikowanych rekomendacji refundacyjnych.	35
Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji.	37
Tab. 11. Schemat zalecanego dawkowania.	38
Tab. 12. Wnioskowana cena kwasu ursodeoksycholowego (Proursan, kaps., 250 mg, 90 kaps., 30 DDD).	50
Tab. 13. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	51

Spis ilustracji

Ryc. 1. Potencjalny mechanizm uszkodzeń wątroby w mukowiscydozie.	12
Ryc. 2. Schemat postępowania podczas diagnozy PBC.....	19
Ryc. 3. Schemat postępowania podczas diagnozy CFALD.....	21

Piśmiennictwo

¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego. Prousan®.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12173> [dostęp 03.07.2015 r.].

² Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 30.06.2015 r.].

³ Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.

⁴ Pogorzelski A. Schorzenia wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie. *Mukowiscydoza* nr 29 (2011), 7-9.

⁵ Dutkiewicz E., Kryczka W., Horecka-Lewitowicz A. Pierwotna żółciowa marskość wątroby - najczęściej występująca choroba autoimmunizacyjna wątroby. *Studia Medyczne* 2008; 10: 47-52.

⁶ <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/primary-biliary-cirrhosis/basics/risk-factors/con-20029377> [dostęp 30.06.2015 r.].

⁷ Pawełas A. Rodzinne występowanie pierwotnej żółciowej marskości wątroby w materiale jednego ośrodka referencyjnego w Polsce. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 2/2009, s. 99-102.

<http://www.czytelniamedyczna.pl/3083,rodzinne-wystepowanie-pierwotnej-zolciowej-marskosci-watroby-w-materiale-jednego.html> [dostęp 30.06.2015 r.].

⁸ Pogorzelski A. Patogeneza zmian watrobowych w mukowiscydozie. *Mukowiscydoza* nr 29 (2011), 7-9.

⁹ Sokol, Ronald HJ, Durie, Peter R., Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. Recommendations for Management of Liver and Biliary Tract Disease in Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*: 1999 - Volume 28 - Issue - pp S1-S13.

¹⁰ Maurage C, Lenaerts C, Weber A, Brochu P, Yousef I, Roy CC. Meconium ileus and its equivalent as a risk factor the development of cirrhosis: An autopsy study in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9:17-20.

¹¹ Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124:393-9.

¹² Habior A., Hartleb M., Milkiewicz P., Gutkowski K., Cichoż-Lach H., Mach T., i pozostali członkowie Sekcji Hepatologicznej PTG-E. Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące cholestatycznych chorób wątroby - adaptacja wytycznych europejskich, *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* s2/2013, s. 5-34.

¹³ W. Ray Kim, Keith D. Lindor, G. Richard Locke III, Terry M. Therneau, Henry A. Homburger, Kenneth P. Batts, Barbara P. Yawn, Janice L. Petz, L. Joseph Melton III, and E. Rolland Dickson.

Epidemiology and Natural History of Primary Biliary Cirrhosis in a U.S. Community. *Gastroenterology* 2000;119:1631–1636.

¹⁴ Kumagi T., Heathcote E.J., Primary biliary cirrhosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 1.

¹⁵ Washington M.K. Autoimmune liver disease: overlap and outliers. *Modern Pathology* (2007) 20, S15–S30.

¹⁶ Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 XII 2014 r.

[file:///C:/Users/B5400/Downloads/ludnosc_stan_i_struktura_ludnosci_oraz_ruch_naturalny_w_przekroju_terytorialnym_w_2014_stan_31_xii%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/B5400/Downloads/ludnosc_stan_i_struktura_ludnosci_oraz_ruch_naturalny_w_przekroju_terytorialnym_w_2014_stan_31_xii%20(2).pdf) [dostęp 01.07.2015].

¹⁷ Parisi G.F., Di Dio G., Franzonello C., Gennaro A., Rotolo N., Lionetti E., Leonardi S. Liver Disease in Cystic Fibrosis: An Update. *Hepatitis Monthly.* 2013 August; 13(8).

¹⁸ Zielonka T.M. Epidemiologia chorób układu oddechowego u dzieci. *Postępy Nauk Medycznych* 9/2008, s. 551-558.

¹⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny leku Bramitob (toqramycyna) we wskazaniu: leczenie przewlekłych zapaleń płuc wywołanych *Pseudomonas aeruginosa* u chorych z mukowiscydozą Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTM-OT-4351-7/2013. Data ukończenia: 26 czerwca 2013 r.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/081/AWA/081_AWA_OT_4351_7_Bramitob_zakazenia_pluc_CF_2013.06.27.pdf [dostęp 13. 07.2015 r.].

²⁰ Fuštik S. Liver Cirrhosis and Portal Hypertension in Cystic Fibrosis. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 2013 Nov-Dec;141(11-12):764-769.

²¹ Kyung-Ah K., Sook-Hyang J. The diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Korean J Hepatol.* 2011 Sep; 17(3): 173–179.

²² John M. Vierling. Primary Biliary Cirrhosis. Dostęp online:

http://www.emedicinehealth.com/primary_biliary_cirrhosis/article_em.htm [dostęp 07.07.2015].

²³ Colombo C., Liver disease in cystic fibrosis, *Curr Opin Pulm Med* 13:529–536. 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

²⁴ Cystic fibrosis and liver disease, The Leeds Method of Management. April, 2008. Cystic fibrosis and liver disease [online]. Leeds Regional Adult and Paediatric Cystic Fibrosis Units, St James's University Hospital, Leeds, UK.

<http://www.cysticfibrosismedicine.com> [dostęp 01.07.2015].

²⁵ Teisseyre M., Socha P., Socha J. Stłuszczenie wątroby u dzieci z mukowiscydozą. Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie.

²⁶ Heathcote E. J. Management of Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology.* April 2000, 1005 – 1013.

²⁷ Debray D., Kelly D., Houwens R., Strandvik B., Colombo C., Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis* Volume 10 Suppl 2 (2011) S29-S36.

²⁸ Pogorzelski A. Metody leczenia zmian wątrobowych. *Mukowiscydoza* nr 29 (2011), 7-9-12.

²⁹ Low A., Jarad N. A. Cystic Fibrosis Liver Disease. *Portal Hypertension - Causes and Complications*.

³⁰ EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases, *Journal of Hepatology* 51 (2009) 237-267.

³¹ Lindor K. D., Gershwin M. E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N. V., Heathcote E. J. Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, July 2009, 291-308.

³² The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology Research* 2014; 44 (Suppl. 1): 71-90.

³³ Walkowiak J., Pogorzelski A., Sands D., Skorupa W., Milanowski A., Nowakowska A., Orlik T., Korzeniewska-Eksterowicz A., Lisowska A., Cofta Sz., Minarowska A., Piotrowski R., Popiel A., Rachel M., Sobczyńska-Tomaszewska A., Staszak-Kowalska R., Teisseyre M., Trawińska-Bartnick M., Walicka-Serzysko K., Witt M., Woś H., Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy Zalecenia Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy 2009 Poznań - Warszawa - Rzeszów.

³⁴ Milanowski A., Pogorzelski A., Orlik T., Piotrowski R., Walkowiak J., Skorup W., Witt M., Latoś T., Żebrak J., Nowakowska A., Sands D., Mazurczak T., Majka L., Minarowska A., Socha J.. *Zasady Rozpoznawania I Leczenia Mukowiscydozy. Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy. Karpacz - Warszawa, maj - październik 2002 Wydanie II.*

³⁵ SMC

https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ursodeoxycholic_acid_Ursofalk__Abbreviated_FINAL_July_2013_amended_22.08.13.pdf [dostęp 03.07.2015].

³⁶ HAS

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4808_ursolvan_.pdf [dostęp 03.07.2015].

³⁷ HAS

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12329_URSOLVAN_RI_avis2_CT12329.pdf [dostęp 03.07.2015].

³⁸ HAS

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/delursan_15022012_avis_ct11894.pdf [dostęp 03.07.2015].

³⁹ HAS

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/cholurso_15022012_avis_ct11916.pdf [dostęp 03.07.2015].

⁴⁰ NICE:

Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease, Cochrane Quality and Productivity topics.

<https://www.nice.org.uk/savingsAndProductivityAndLocalPracticeResource?ci=http%3a%2f%2ffarms.evidence.nhs.uk%2fresources%2fQIPP%2f914439%3fniceorg%3dtrue> [dostęp 14.07.2015].

⁴¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego. Proursan®.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12173> [dostęp 03.07.2015 r.].

⁴² Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=311&ml=pl&mi=311&mx=0&mt=&my=89&ma=019625> [dostęp 06.07.2015 r.].

⁴³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27)

http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0017/32804/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf [dostęp 06.07.2015].

⁴⁴ Rudic J.S., Poropat G., Krstic M.N., Bjelakovic G., Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12.

⁴⁵ Marina G. Silveira, Elizabeth M. Brunt, Jenny Heathcote, Gregory J. Gores, Keith D. Lindor, and Marlyn J. Mayo. American Association for the Study of Liver Diseases Endpoints Conference: Design and Endpoints for Clinical Trials in Primary Biliary Cirrhosis. Hepatology 2010.

⁴⁶ Dickson E.R., Grambsch P.M., Fleming T.R., Fisher L.D., Langworthy A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. Hepatology. 1989 Jul;10(1):1-7.

⁴⁷ Krzeski P. Model przeżycia dla polskiej populacji chorych z pierwotną żółciową marskością wątroby. StatSoft Polska, 2000.

⁴⁸ Krzeski P., Zych W., Kraszewska E., Milewski B., Butruk E., Habior A. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in primary biliary cirrhosis? Hepatology. 1999 Oct;30(4):865-9.

⁴⁹ Cheng K., Ashby D., Smyth R.L. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Oct 17.

⁵⁰ Rekomendacja nr 218/2014 z dnia 22 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Ursopol we wskazaniu: rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich, z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/140/REK/RP_218_2014_Ursopol.pdf [dostęp 03.07.2015].

⁵¹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 88/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. w sprawie zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Vasosan P (cholestyramina) we wskazaniach: choroba Leśniewskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, celiakia, hipercholesterolemia rodzinna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, dyslipidemia, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/095/SRP/U_16_242_130610_stanowisko_88_Vasosan\(cholestyramina\).pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/095/SRP/U_16_242_130610_stanowisko_88_Vasosan(cholestyramina).pdf) [dostęp 03.07.2015].

⁵² Rekomendacja nr 65/2014 z dnia 10 czerwca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Vasosan P (cholestyramina) we wskazaniach: choroba Leśniewskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół krótkiego jelita, biegunka chologenna, celiakia, hipercholesterolemia rodzinna, pierwotna żółciowa marskość wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, dyslipidemia, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/093/REK/RP_65_2013_Vasosan.pdf [dostęp 03.07.2015].

⁵³ Charakterystyka Produktu Leczniczego. Proursan®.

<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12173> [dostęp 03.07.2015 r.].

⁵⁴ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. <http://isip.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> [dostęp 07.07.2015 r.].

⁵⁵ Marszałek D, Budka K, Soliwodzka M, Wrona W, Niewada M. Kwas ursodeoksycholowy (Proursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Analiza kliniczna. Warszawa, lipiec 2015.

⁵⁶ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2014 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2015 r. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20140001220> [dostęp 14.07.2015 r.].

⁵⁷ WHO: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=A05AA02 [dostęp 14.07.2015].