



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

**Lamiwudyna we wskazaniu opisanym  
programem lekowym:  
Leczenie wirusowego zapalenia wątroby  
typu B u świadczeniobiorców po  
przeszczepach lub u świadczeniobiorców  
z chłoniakami, leczonych rytuksymabem**

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

Raport nr: BOR.434.9.2016

Data ukończenia: czerwiec 2016 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz skrótów**

**AE** – ang. *adverse events*, zdarzenia niepożądane

**Agencja, AOTMiT** – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**AKL** – Analiza kliniczna leczenia

**b.d.** – brak danych

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – ang. *confidence interval*, przedział ufności

**IS** – istotny statystycznie

**ITT** – ang. *intention-to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**nd** – nie dotyczy

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NICE** – National Institute for Health and Care Excellence

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**OR** – ang. *odds ratio*, iloraz szans

**RCT** – ang. *randomized controlled trial*, badanie randomizowane z grupą kontrolną

**R-HBV** – reaktywacja zakażenia HBV

**RR** – (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**Technologia** – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

**Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej** – ustawa z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>2. Problem decyzyjny .....</b>   | <b>6</b>  |
| 2.1. Problem zdrowotny.....   | 6         |
| 2.2. Interwencja oceniana .....   | 7         |
| 2.3. Alternatywne technologie medyczne.....   | 8         |
| 2.4. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości rekomendacje/opinie Prezesa Agencji .....   | 8         |
| <b>3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>4. Wskazanie dowodów naukowych.....</b>  | <b>13</b> |
| 4.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepieniu narządu.....                                    | 13        |
| 4.2. Skuteczność praktyczna i kliniczna: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami leczonych rytuksymabem .....                         | 15        |
| 4.3. Bezpieczeństwo stosowania .....  | 16        |
| 4.4. Opinia ekspercka.....  | 17        |
| <b>5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....</b>   | <b>18</b> |
| 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....   | 18        |
| 5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....  | 18        |
| <b>6. Podsumowanie .....</b>  | <b>19</b> |
| <b>7. Załączniki .....</b>  | <b>20</b> |
| 7.1. Wcześniejsze opracowania Agencji.....  | 20        |
| 7.2. Strategie wyszukiwania publikacji: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami leczonych rytuksymabem .....                          | 21        |
| 7.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepieniu narządu.....                        | 23        |
| 7.4. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami leczonych rytuksymabem .....             | 25        |
| 7.5. Opisy i serie przypadków: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami leczonych rytuksymabem. ....                                   | 25        |
| 7.6. Publikacje wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepieniu narządów .....          | 26        |
| 7.7. Publikacje wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami leczonych rytuksymabem ..... | 29        |
| <b>8. Piśmiennictwo .....</b>   | <b>32</b> |

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2016-03-30  
PLA.4600.215.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w ramach programu lekowego, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zawierające lamiwudynę we wskazaniach zgodnych ze zleceniem PLA.4600.215.2016.1.ISU.

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną lamiwudyna, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) – na podstawie Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r., w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

| Nazwa, postać i dawka leku  | Zawartość opakowania | Kod EAN       | Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii |
|-----------------------------|----------------------|---------------|--|
| Zeffix, tabl. powł., 100 mg | 28 szt.              | 5909990479610 | Glaxo Group Ltd  |

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

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

## 2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 30.03.2016 r. pismem znak PLA.4600.215.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania w terminie do 4.07.2016 r. materiałów analitycznych odnośnie do zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję czynną lamiwudyna, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

### 2.1. Problem zdrowotny

Przewlekłe zapalenie wątroby typu B dotyczy 5–10% osób zakażonych HBV i pojawia się zwykle po przebyciu łagodnej lub bezobjawowej formy zakażenia. Około 1/3 tych osób wykazuje rozwój aktywnego przewlekłego zapalenia wątroby z postępującymi zmianami destrukcyjnymi wątroby prowadzącymi do marskości, niewydolności wątroby lub raka wątroby. Pozostałe 2/3 osób wykazuje przewlekłe przetrwałe zapalenie wątroby, co prowadzi do mniej poważnych następstw niż w przypadku przewlekłego zapalenia wątroby. Osoby przewlekłe zakażone są istotnym źródłem rozprzestrzeniania się wirusa i stanowią ryzyko dla piorunującego zapalenia wątroby, jeśli dojdzie do koinfekcji z HDV (Murray 2011).

Definicja reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (R-HBV)

Najczęściej R-HBV definiuje się, jako „wystąpienie zapalenia wątroby podczas lub zaraz po zaprzestaniu cytotoksycznej chemioterapii, z towarzyszącym wzrostem poziomu HBV DNA >10-krotnym lub bezwzględny wzrostem przekraczającym  $9\log_{10}$  kopii/ml”. R-HBV definiowana w aspekcie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) to nagły 2-krotny wzrost aktywności w stosunku do wartości wyjściowej i 5-krotny w stosunku do górnej wartości normy lub wartość powyżej 300 IU/L, przy wykluczeniu nadkażenia wirusem delta, ostrego zakażenia wirusem A, C, E, toksycznego zapalenia wątroby i innych chorób wątroby o etiologii niewirusowej. W związku z powyższym do monitorowania R-HBV należy używać poziomu HBV DNA i aktywności ALT, wzrost replikacji HBV wyprzedza średnio od 2 do 3 tygodnie wzrost aktywności ALT. R-HBV można podzielić na 3 fazy:

- Wzrost replikacji HBV; diagnostyczne markery: HBV DNA, HBsAg, HBeAg.
- Zaostrzenie aktywności choroby wątroby; diagnostyczne markery: ALT, objawy chorobowe, żółtaczką.
- Zdrowienie; diagnostyczne markery: HBV DNA i ALT powracają do poziomu sprzed reaktywacji.

HBsAg może być eliminowane później. Nie wszyscy pacjenci z R-HBV przechodzą przez te 3 fazy. U niektórych pacjentów nagle bardzo szybko wzrasta HBV DNA, przy braku immunologicznej rekonstrukcji nie obserwuje się narastającego uszkodzenia wątroby. U innych pacjentów faza 2 wątrobowa przebiega bardzo ciężko i może kończyć się zgonem. Częstość zapalenia wątroby u chorych poddanych chemioterapii wynosi od 14 do 53%. U znacznej części przebieg jest ciężki, a śmiertelność ocenia się na 4% do 41% – piorunujące zapalenie wątroby (Jabłkowski 2011).

R-HBV jest związana z nasileniem replikacji wirusa w organizmie pacjentów z utajonym lub wyleczonym WZW typu B. R-HBV może zająć spontanicznie, jednak częściej zachodzi na skutek immunosupresyjnej terapii nowotworów, choroby autoimmunologicznej lub po transplantacji organu. Reaktywacja wirusa zazwyczaj powoduje zaostrzenie choroby prowadzące do niewydolności wątroby. Większość przypadków R-

HBV ustępuje samoistnie, jednak jeśli immunosupresja jest kontynuowana, możliwe jest wystąpienie przewlekłego zapalenia wątroby, które może prowadzić do uszkodzenia wątroby oraz jej marskości. Najlepiej opisane w literaturze przypadki R-HBV dotyczą osób poddanych chemioterapii w przypadku chłoniaka i białaczki. Zazwyczaj poziom markerów HBV DNA wzrasta w trakcie chemioterapii, po czym następuje zaostrzenie choroby i spadek poziomu markerów HBV DNA (Hoofnagle 2009).

Szczególne formy R-HBV mogą wystąpić po przeszczepach narządów lub szpiku kostnego, a ich rezultatem zazwyczaj jest przewlekłe zapalenie wątroby. Badania randomizowane kontrolowane placebo wykazały, że reaktywacji wirusa można zapobiec poprzez stosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. Rutynowa profilaktyka jest więc zalecana wśród osób HBsAg-dodatnich, które poddawane są chemioterapii lub transplantacji.

Podstawowe dane dotyczące epidemiologii i obrazu klinicznego przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B przedstawiono poniżej.

**Schorzenie/Epidemiologia:** WZW typu B jest wywoływane przez HBV. Jedynym rezerwuarem HBV jest człowiek. Istnieją 3 drogi zakażenia: pozajelitowa (głównie przez krew), płciowa i okołoporodowa. Na świecie zakażonych jest przeszło 350 mln ludzi. W Polsce pod koniec lat 70 i do połowy 80 XX w. przeciętna zapadalność wynosiła ok. 43/100 000 i zmniejszyła się do 3,5/100 000 w 2008 r. (1337 przypadków). Jest to związane z poprawą sterylizacji sprzętu i materiałów medycznych oraz programem powszechnych szczepień. Zachorowania podlegają obowiązkowi zgłaszania do właściwych stacji sanitarno-epidemiologicznych (Szczeklik 2015).

**Obraz kliniczny:** W zależności od dominujących objawów wyróżnia się postaci: bezzółtaczkową, z żółtaczką i cholestatyczną. Choroba często przebiega bezobjawowo lub podklinicznie. Objawy podmiotowe są zmienne; najczęściej występują: męczliwość, nudności, wymioty, ból brzucha, mięśni i stawów, a w postaci cholestatycznej – świąd skóry. W okresie prodromalnym u 5–15% chorych mogą występować objawy przypominające chorobę posurowiczą, w tym uporczywy ból mięśni i stawów (związane z obecnością kompleksów immunologicznych), ustępujące po pojawieniu się żółtaczki (Szczeklik 2015).

**Rokowanie:** Zakażenie noworodków i niemowląt w 90% przechodzi w zakażenia przewlekłe. Ryzyko to zmniejsza się do 30% u dzieci w wieku 1–5 lat, a u dzieci starszych oraz u dorosłych wynosi 2–5% (wg niektórych źródeł <10%). Oznaką zdrowienia jest zanik HBeAg i HBsAg oraz pojawienia się anti-HBe i anti-HBc w klasie IgG. W ciągu 3 miesięcy możliwe są nawroty, zwłaszcza u osób starszych, po zbyt wczesnym powrocie do nadmiernej aktywności lub nadużyciu alkoholu. Śmiertelność szacuje się na <1%, głównie z powodu nadostrego lub piorunującego zapalenia i ostrej niewydolności wątroby. Nadkażenie HDV przewlekłego nosiciela HBV znacznie pogarsza rokowanie, większa ryzyko wystąpienia piorunującego zapalenia i zgonu (do 2–20%) oraz przyspiesza progresję do marskości wątroby (Szczeklik 2015).

## 2.2. Interwencja oceniana

### Lamiwudyna

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe działające ogólnie, nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy.

Kod ATC: J05AF05.

Mechanizm działania: Trójfosforan lamiwudyny działa jako substrat dla wirusowej polimerazy HBV. Dalsze tworzenie się wirusowego DNA jest blokowane przez włączenie trójfosforanu lamiwudyny do łańcucha i wynikające z tego zakończenie jego powstawania. Trójfosforan lamiwudyny nie wpływa na prawidłowy metabolizm komórkowy dezoksynukleotydów. Jest on również tylko słabym inhibitorem  $\alpha$  i  $\beta$  polimeraz DNA ssaków. Ponadto trójfosforan lamiwudyny ma niewielki wpływ na zawartość komórkowego DNA ssaków.

W ocenie potencjalnego wpływu na strukturę mitochondriów, zawartość i funkcje DNA, lamiwudyna nie wykazuje istotnego działania toksycznego. W bardzo małym stopniu lamiwudyna powoduje zmniejszenie zawartości mitochondrialnego DNA, nie jest na stałe włączana do mitochondrialnego DNA i nie działa, jako inhibitor  $\gamma$ -polimerazy mitochondrialnego DNA.

Wskazania zarejestrowane: Zeffix jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych: z wyrównaną chorobą wątroby z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną



aktywnością aminotransferazy alaninowej w surowicy (AlAT) i histologicznym potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego w wątrobie i (lub) zwłóknienia. Rozpoczęcie leczenia lamiwudyną powinno być rozważane wyłącznie wtedy, gdy zastosowanie innego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze wystąpienia genetycznej oporności nie jest dostępne lub właściwe.

### 2.3. Alternatywne technologie medyczne

Świadczeniami alternatywnymi do stosowania lamiwudyny mogłyby być inne analogi nukleozydów i nukleotydów. Jednak obecnie żaden z tych leków nie jest refundowany w przedmiotowych wskazaniach. Jedyną dostępną i refundowaną w Polsce technologią alternatywną, która stanowi komparator dla lamiwudyny, jest podanie immunoglobuliny HBIg, które realizowane może być jedynie w ramach JGP.

### 2.4. Wcześniejsze stanowiska/opinie Rady Przejrzystości rekomendacje/opinie Prezesa Agencji

Dotychczas wydawano dwie Opinie Rady Przejrzystości wiążące się z niniejszym zleceniem Ministra Zdrowia. Opinia dotyczyła objęcia refundacją lamiwudyny w programie lekowym „leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów po przeszczepach oraz poddanych chemioterapii”.

**Tabela 1. Dotychczasowe opinie Rady Przejrzystości/Konsultacyjnej/rekomendacje/opinie Prezesa AOTMiT dotyczące ocenianych technologii.**

| Dokument  | Przedmiot zlecenia, Opinia  |
|---|---|
| Opinia Rady Przejrzystości nr 174/2012 z dnia 13 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego lamivudinum (Zeffix) w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w ChPL                   | Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją stosowania lamiwudyny w programie lekowym „leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów po przeszczepach oraz poddanych chemioterapii” w brzmieniu wskazanym w zleceniu.<br>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją stosowanie lamiwudyny, we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów po przeszczepach oraz u chorych z chłoniakami, leczonych rytuksymabem, spełniających warunki kwalifikacji do programu.<br><u>Uzasadnienie:</u> Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, zalecane jest stosowanie terapii przeciwwirusowej u chorych, u których nie wykryto markerów przewlekłego WZW B (antygen i DNA), ale posiadających przeciwciała anti-HBc. Brak jest danych udowodniających skuteczność lamiwudyny po chemioterapii, natomiast udowodniono skuteczność lamiwudyny u pacjentów z chłoniakami leczonymi rytuksymabem, którzy spełniają warunki przystąpienia do programu. |
| Opinia Rady Przejrzystości nr 217/2014 z dnia 21 lipca 2014 r. w sprawie objęcia refundacją leku Zeffix (lamiwudyna) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL | Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zeffix (lamiwudyna), w ramach programu lekowego „Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem” we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.<br><u>Uzasadnienie:</u> Rekomendacje kliniczne (amerykańskie, europejskie, polskie, opracowane na podstawie przeglądów klinicznych lub przy wykorzystaniu innych rygorystycznych metodologicznie narzędzi HTA) wykazały skuteczność monoterapii lamiwudyną w zapobieganiu reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B (R-HBV) u chorych poddanych transplantacjom oraz skuteczność lamiwudyny w zapobieganiu R-HBV u chorych poddanych chemioterapii.  |

### 3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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



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

| Wytyczne, metodyka wytycznych  | Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu  | Zalecenia dot. lamiwudyny  |
|--|--|--|
| <p>American Society of Transplantation (AST 2015)</p> <p>Wytyczne oparte na systematycznym przeglądzie dowodów naukowych, konsensus ekspertów.</p> <p>Siła i jakość rekomendacji została oceniona w skali GRADE.</p>   | <p><u>Przeszczepienie wątroby od dawcy anti-HBc(+), HBsAg(-)</u></p> <p>Zaleca się stosowanie ciągłej profilaktyki przeciwwirusowej (silna, umiarkowana)</p> <p>Profilaktyka przeciwwirusowa zalecana jest u pacjentów z odpornością uzyskaną w wyniku szczepienia (anti-HBc-ujemny, anti-HBs-dodatni (silna, umiarkowana)</p> <p>Profilaktyka przeciwwirusowa nie jest zalecana u pacjentów z naturalną odpornością (anti-HBc-dodatni, anti-HBs-dodatni) (słaba, umiarkowana)</p> <p>Lamiwudyna jest zalecana w profilaktyce z uwagi na najwyższą efektywność kosztową (silna, umiarkowana)</p> <p>Entekawir i tenofowir mogą być również rozważone w profilaktyce z uwagi na niższe prawdopodobieństwo rozwinięcia oporności na leki (silna, niska)</p> <p>Przerwanie profilaktyki może być rozważone w po upływie 1 roku, w przypadku potwierdzenia odporności na chorobę (anti-HBs &gt; 10 IU/ml) (silna, niska)</p> <p>HBIg nie jest rekomendowane (silna, umiarkowana)</p> <p><u>Przeszczepienie innego narządu od dawcy anti-HBc (+), HBsAg(-)</u></p> <p>Profilaktyka przeciwwirusowa powinna być stosowana przez okres 1 roku u pacjentów z ryzykiem rozwinięcia zakażenia HBV (anti-HBc-ujemny, anti-HBs-ujemny) (słaba, niska)</p> <p>Lamiwudyna jest rekomendowaną formą leczenia (silna, umiarkowana)</p> <p>Profilaktyka przeciwwirusowa nie jest rekomendowana u pacjentów z odpornością naturalną lub odpornością uzyskaną w wyniku szczepienia (silna, umiarkowana)</p> <p>HBIg nie jest rekomendowane (silna, umiarkowana)</p> | <p>Lamiwudyna zalecana jest w profilaktyce reaktywacji HBV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby lub innego narządu od dawcy anti-HBc(+), HBsAg(-).</p> |
| <p>Leczenie chorych z chłoniakami i współistniejącym zakażeniem HCV, HBV lub HIV (Kalinka-Warzocho 2015)</p> <p>Brak jednoznacznie określonej metodyki przygotowania rekomendacji.</p>   | <p><u>Reaktywacja HBV u chorych z NHL</u></p> <p>Ze względu na częsty problem reaktywacji infekcji HBV w czasie leczenia przeciwnowotworowego leczenie NHL u chorych, którzy wcześniej mieli kontakt z wirusem, wymaga rygorystycznego przestrzegania zasad profilaktyki przeciwwirusowej. Reaktywacja HBV stanowi zagrożenie dla chorego, gdy jest powikłana piorunującą niewydolnością wątroby, którą cechuje wysoka śmiertelność.</p> <p>Chorzy z obecnym HBsAg są obciążeni najwyższym ryzykiem reaktywacji, a z kolei ci z dodatnim odczynem w kierunku przeciwciał anti-HBs rzadziej doświadczają tego powikłania.</p> <p>Rodzaj nowotworu, z powodu którego chory jest poddawany leczeniu, także ma znaczenie predykcyjne – chorzy leczeni z powodu NHL znajdują się w grupie najwyższego ryzyka.</p> <p>Wyodrębnia się 3 grupy ryzyka reaktywacji HBV:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) chorzy z antygenem HBs – najwyższe ryzyko reaktywacji;</li> <li>2) chorzy HBsAg-negatywni, ale z dodatnim HBV DNA – ryzyko reaktywacji niemal równie wysokie jak chorzy z antygenem HBs;</li> <li>3) chorzy HBsAg-negatywni, ale anti-HBc lub/i anti-HBs-pozytywni, jednak bez HBV DNA – ryzyko reaktywacji najniższe.</li> </ol> <p>Wszystkie 3 powyższe grupy chorych powinny być kwalifikowane do profilaktyki reaktywacji, z czego obowiązkowo grupy 1. i 2.</p>  | <p>Brak konkretnych zaleceń odnośnie do lamiwudyny. Zaleca się ogólnie stosowanie leków przeciwwirusowych.</p>   |
| <p>Postępowanie medyczne u pacjentów poddawanych terapii rytuksymabem z aktywnym lub wyleczonym zakażeniem HBV (Vigano 2014)</p> <p>Przeгляд systematyczny literatury oraz opinia ekspercka.</p> <p>Nie określono siły rekomendacji i jakości dowodów naukowych.</p> | <p><u>Profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów z chłoniakami, leczonych rytuksymabem</u></p> <p>W przypadku pacjentów z nieaktywną chorobą HBsAg-dodatnich, anti-HBc-dodatnich zaleca się profilaktykę z użyciem entekawiru lub tenofowiru z uwagi na wysokie ryzyko reaktywacji choroby. W przypadku pacjentów z grupy niskiego ryzyka reaktywacji HBV zaleca się profilaktykę z użyciem lamiwudyny.</p> <p>W przypadku pacjentów z nieaktywną chorobą HBsAg-ujemnych, anti-HBc-dodatnich zaleca się profilaktykę uniwersalną z użyciem lamiwudyny z uwagi na wysokie ryzyko reaktywacji choroby.</p>   | <p>Profilaktykę lamiwudyną zaleca się u pacjentów HBsAg-ujemnych, anti-HBc-dodatnich, z chłoniakami leczonych rytuksymabem.</p>                          |

| Wytyczne, metodyka wytycznych  | Interwencje rekomendowane w danym wskazaniu   | Zalecenia dot. lamiwudyny  |
|--|---|--|
| <p>Postępowanie medyczne u pacjentów z chłoniakami (NCCN 2014)</p> <p>Przegląd systematyczny literatury oraz opinia ekspercka.</p> <p>Siła i jakość rekomendacji została oceniona w skali: 1 – dowody wysokiej jakości i pełny konsensus ekspertów; 2A – dowody umiarkowanej jakości i pełny konsensus ekspertów, 2B – dowody umiarkowanej jakości i konsensus ekspertów; 3 – dowody dowolnej jakości i możliwa różnica zdań wśród ekspertów</p> | <p><u>Profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów z chłoniakami, leczonych lekami z grupy przeciwciał CD20 (w tym rytuksymabem)</u></p> <p>Profilaktyczna terapia przeciwwirusowa z użyciem entekawiru jest zalecana u wszystkich pacjentów HBsAg-pozytywnych (2A):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Entekawir jest zalecany w prowadzeniu profilaktyki.</li> <li>– Należy unikać stosowania lamiwudyny w profilaktyce z uwagi na możliwość rozwinięcia oporności na lek</li> </ul> <p>Profilaktykę należy stosować przez co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia onkologicznego (2A).</p>   | <p>Lamiwudyna nie jest zalecana w profilaktyce u chorych z chłoniakami, leczonych rytuksymabem z uwagi na możliwość rozwinięcia oporności na lek.</p>                          |
| <p>Polska Grupa Ekspertów HBV. Zalecenia terapeutyczne na rok 2013: Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. (HBV 2013).</p> <p>Brak jednoznacznie określonej metodyki przygotowania rekomendacji.</p>   | <p><u>Profilaktyczna terapia u chorych HBV-dodatnich po przeszczepieniu wątroby</u></p> <p>Wszyscy chorzy przed przeszczepieniem wątroby, w ramach badań kwalifikacyjnych powinni być zbadani w kierunku obecności HBsAg, anty-HBs i anty-HBc. Osoby seronegatywne powinny być zaszczepione przeciw zakażeniu HBV w okresie poprzedzającym przeszczepienie, a jego skuteczność powinna być oceniona poprzez pomiar anty-HBs. W przypadku nieskuteczności podstawowego schematu szczepień, należy rozważyć niestandardowe schematy szczepień. Każdy chory oczekujący na przeszczepienie wątroby z jakimkolwiek dowodem serologicznym na kontakt z wirusem HBV (również HBsAg ujemni) powinien mieć oznaczoną wiramię HBV DNA.</p> <p>Każdy z chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia, z wykrywalnym HBV DNA, niezależnie od poziomu wirēmii, powinien rozpocząć leczenie analogami nukleozydów jeszcze przed przeszczepieniem i początkiem terapii immunosupresyjnej. Takie postępowanie należy stosować również u chorych HBsAg-ujemnych, u których stwierdza się obecność HBV DNA lub anty-HBc. U uprzednio nieleczonych chorych z niską wiramię można rozważyć leczenie lamiwudyną. Chorzy z wyższą wiramię powinni być leczeni etenkawirem lub tenofowirem, a w przypadku wcześniejszego leczenia analogami nukleozydów z uwzględnieniem oceny lekooporności. Chorzy zakażeni HBV, HBsAg-ujemni, anty-HBc-dodatni, z nieznaczalną wiramię HBV DNA w chwili przeszczepienia, niezależnie od statusu anty-HBs powinni od dnia przeszczepienia wątroby otrzymywać profilaktykę lamiwudyną bez ograniczeń czasowych.</p> <p>U osób z utajonym zakażeniem HBV w chwili przeszczepienia, zapobieganie reaktywacji zakażenia HBV powinno obejmować systematyczne podawanie surowicy anty-HBs (HB1g) i kontynuację leczenia analogami nukleozydów. Intensywność i drogę podania HB1g należy uzależnić od wyjściowej wirēmii HBV, statusu serologicznego i cech lekooporności HBV.</p> <p>W przypadku biorców niezakażonych HBV, niezależnie od statusu anty-HBsAg, którzy otrzymali przeszczep od dawcy anty-HBc dodatniego, konieczne jest zastosowanie HB1g i nieprzerwana profilaktyka z zastosowaniem analogów nukleozydów.</p> <p><u>Profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV u osób z planowaną lub rozpoczętą chemioterapią lub innymi lekami immunosupresyjnymi.</u></p> <p>Wszyscy pacjenci powinni mieć oznaczone HBsAg i anty HBc. Osoby HBsAg-dodatnie muszą mieć oznaczony HBV DNA i w razie wyniku dodatniego, niezależnie od wartości – powinni otrzymywać analogi nukleozydów, przez cały okres leczenia i 12 miesięcy, po jego zakończeniu. Skuteczne jest stosowanie lamiwudyny, lecz obecnie zaleca się adefowir lub tenofowir. Osoby HBsAg-ujemne, anty-HBc – dodatnie bez wykrywalnego HBV DNA, niezależnie od obecności lub braku anty-HBs powinny mieć oznaczone HBV DNA i aktywność ALT co 1-3 miesiące. Terapię analogami nukleozydów wdraża się po wykryciu HBV DNA. Niektóre grupy eksperckie zalecają stosowanie lamiwudyny u wszystkich pacjentów HBsAg-ujemnych, anty-HBc-dodatnich. U osób seronegatywnych w kierunku HBV zaleca się</p> | <p>Lamiwudyna zalecana jest w profilaktyce reaktywacji zakażeń HBV zarówno u pacjentów po przeszczepieniu wątroby, jak i u pacjentów z chłoniakami leczonych rytuksymabem.</p> |

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

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

#### 4. Wskazanie dowodów naukowych

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

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

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

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

**Tabela 3. Kryteria włączenia do przeglądu literatury**

| Opis   | Komentarz  |
|--|--|
| <u>Populacja</u> : pacjenci po zabiegu transplantacji narządu lub pacjenci z rozpoznaniem chłoniaka i leczeni rytuksymabem, u których stwierdza się przeciwciała anti-HBc total oraz nie stwierdza się HBsAg i HBV DNA.  | O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla ocenianej populacji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów z ocenianym wskazaniem przekraczał 50% całkowitej populacji.  |
| <u>Interwencja</u> : lamiwudyna  | O ile nie przedstawiono wyników oddzielnie dla ocenianej interwencji włączano wyłącznie publikacje, w których udział pacjentów, którym podawano ocenianą interwencję przekraczał 50% całkowitej populacji.   |
| <u>Komparator</u> : dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek   | Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.   |
| Rodzaj badania:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>– opracowania wtórne (przeglądy systematyczne),</li> <li>– badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych,</li> <li>– serie przypadków,</li> <li>– opisy przypadków.</li> </ul> Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe. | Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. |
| <u>Punkty końcowe</u> : Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; nawrót zakażenia HBV; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.  | Wykluczano badania, w których skuteczność oceniano wyłącznie przy użyciu surogatowych punktów końcowych.   |

##### 4.1. Skuteczność praktyczna i kliniczna: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepieniu narządu

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



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

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

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

| Dowody naukowe, metodyka  | Wnioski autorów przeglądu dotyczące terapii lamiwudyną   |
|---|--|
| <p>Profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów po przeszczepach.</p> <p>Przegląd systematyczny i metaanaliza Zhang 2013.</p> <p>Nie sprecyzowano przedziału czasowego, którym objęto wyszukiwanie publikacji. Przeszukano bazy: EMBSAE, PubMed, Cochrane.</p> <p>Do metaanalizy włączono 4 badania z randomizacją (162 pacjentów) (Buti 2003, Buti 2007, Park 2002, Lee 2001).</p>   | <p>Porównywano następujące strategie leczenia: monoterapia HBIg vs. monoterapia lamiwudyną vs. terapia złożona lamiwudyna + HBIg (metaanaliza sieciowa).</p> <p>Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie RR dla nawrotu HBV.</p> <p>Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu HBV dla ocenianych interwencji wyniosło odpowiednio (całkowite prawdopodobieństwo wystąpienia reaktywacji; prawdopodobieństwo wystąpienia reaktywacji HBV w ciągu jednego roku obserwacji): HBIg (18%; 1%), lamiwudyna (32%; 42%), lamiwudyna + HBIg (50%; 57%)</p>   |
| <p>Porównanie różnych strategii profilaktyki reaktywacji zakażeń HBV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.</p> <p>Przegląd systematyczny Saab 2010.</p> <p>Wyszukiwaniem objęto publikacje wydane do końca czerwca 2009. Przeszukano bazy: MEDLINE, Cochrane</p> <p>Do przeglądu włączono 13 badań bez randomizacji.</p>  | <p>Dowody naukowe nie pozwalają na wykazanie różnicy pomiędzy profilaktyką łączoną HBIg z lamiwudyną a monoterapią lamiwudyną u pacjentów HBV DNA (-), którym przeszczepiono HBcAb(+) wątrobę. Monoterapia lamiwudyną wykazała podobną skuteczność przy dużo niższym koszcie w porównaniu z terapią łączoną.</p> <p>Zaleca się stosowanie monoterapii lamiwudyną, w związku z jej niższą ceną przy skuteczności porównywalnej z terapią łączoną HBIg z lamiwudyną.</p>   |
| <p>Lamiwudyna i adefowir w monoterapii lub terapii złożonej z immunoglobuliną w profilaktyce reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.</p> <p>Przegląd systematyczny The Cochrane Collaboration, Katz 2010.</p> <p>Wyszukiwaniem objęto publikacje wydane do końca lutego 2010. Przeszukano bazy: EMBASE, MEDLINE, Cochrane, SCI Expanded</p> <p>Do przeglądu włączono 4 badania z randomizacją (136 pacjentów) (Park 2002, Naoumov 2001, Buti 2003, Angus 2008).</p> | <p>Dwa z włączonych badań porównywały skuteczność monoterapii lamiwudyną vs. HBIg. Głównymi punktami końcowymi ocenianymi w przeglądzie były: śmiertelność oraz wykrycie HBsAg w surowicy.</p> <p>Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między interwencjami w jakimkolwiek punkcie końcowym. Z uwagi na wysoką heterogeniczność wyników ków odstąpiono od wykonania metaanalizy.</p> <p>Śmiertelność całkowita była niższa w grupie lamiwudyny w porównaniu z grupą HBIg (brak różnic istotnych statystycznie) RR=0,48, 95%CI:0,21–1,09. Żaden ze zgonów nie był związany z wystąpieniem reaktywacji HBV (Park 2002). Nie odnotowano żadnych przypadków śmiertelnych w grupie lamiwudyny ani HBIg, w przypadku gdy interwencje były podawane po 6 miesiącach wstępnego stosowania HBIg (Naoumov 2001).</p> <p>Terapia łączona analogami nukleozydów i HBIg jest uznana za postępowanie standardowe po transplantacji wątroby.</p> |
| <p>Lamiwudyna w monoterapii lub terapii złożonej z immunoglobuliną w profilaktyce reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.</p> <p>Przegląd systematyczny Chen 2010.</p> <p>Wyszukiwaniem objęto publikacje wydane do końca marca 2007. Przeszukano bazy: EMBASE, PubMed, CBMdisc, Cochrane, inne</p> <p>Do przeglądu włączono dwa badania z randomizacją (Park 2002, Lee 2001) oraz 44 badania bez randomizacji (7 prospektywnych i 37 retrospektywnych)</p>         | <p>Długoterminowa profilaktyka HBIg lub lamiwudyną może zredukować ryzyko R-HBV</p> <p>Skuteczność monoterapii HBIg w zapobieganiu R-HBV była zróżnicowana i wynosiła od 3,7% do 65%. Skuteczność monoterapii lamiwudyną w zapobieganiu R-HBV była zróżnicowana i wynosiła od 3,8% do 40,4%. Zgodnie z wnioskami autorów długoterminowa profilaktyka wysoką dawką HBIg połączoną z lamiwudyną może zredukować ryzyko R-HBV do mniej niż 10%.</p>   |
| <p>Lamiwudyna w monoterapii lub terapii złożonej z immunoglobuliną w profilaktyce reaktywacji zakażenia HBV u pacjentów po przeszczepieniu wątroby.</p> <p>Przegląd systematyczny i metaanaliza Rao 2009.</p> <p>Wyszukiwaniem objęto publikacje wydane do końca kwietnia 2008. Przeszukano bazy: EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, CINAHL, CNKI i DERWENT</p> <p>Do analizy włączono 6 badań randomizowanych. Jedno z badań miało szczegółowo opisaną metodę randomizacji.</p>                        | <p>Lamiwudyna i HBIg są rekomendowane w profilaktyce R-HBV i leczeniu lekoopornego zakażenia HBV. Nie zauważono istotnej różnicy pomiędzy dwiema terapiami (punktu końcowe: zgon, odrzucenie przeszczepu).</p> <p>Wykazano istotną statystycznie różnicę w ryzyku wystąpienia nawrotu HBV dla porównania monoterapii lamiwudyna vs. lamiwudyna + HBIg na korzyść terapii złożonej, RR=0,38, 95% CI: 0,25–0,58.</p>   |

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

**Tabela 5. Badania pierwotne.**

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

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

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

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

**Tabela 6. Analizy retrospektywne.**

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



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

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

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

Ponadto odnaleziono serie przypadków i opisy przypadków spełniające kryteria włączenia do przeglądu, które zestawiono w załącznikach do niniejszego raportu (Rozdział 7.5. ).

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

### 4.3. Bezpieczeństwo stosowania

#### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Zeffix

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

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

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

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Trombocytopenia (częstość nieznana)
- Zaburzenia układu immunologicznego: Obrzęk naczynioruchowy (rzadko)
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Zwiększenie aktywności AIAT (bardzo często). Zaostrzenie zapalenia wątroby, wykrywane głównie jako zwiększenie aktywności AIAT, zgłaszano zarówno w czasie podawania lamiwudyny, jak i po jej odstawieniu. Większość przypadków była samoograniczająca się, aczkolwiek w bardzo rzadkich przypadkach obserwowano zgony.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Wysypka, świąd (często)

- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Zwiększenie aktywności CK (często); Choroby mięśni, w tym bóle i kurcze mięśniowe (często); Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (częstość nieznana)

Dzieci i młodzież:

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

Inne szczególne grupy pacjentów:

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

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

#### 4.4. Opinia ekspercka

Poniżej przedstawiono opinię ekspercką dotyczącą zasadności finansowania lamiwudyny.

Tabela 8. Opinia ekspercka:

| Pytanie  | Opinia ekspercka  |
|--|---|
| Przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych                                      | Lamiwudyna redukuje ryzyko reaktywacji zakażenia HBV u osób po przeszczepieniu wątroby i poddawanych immunosupresji. Reaktywacja ta może być przyczyną niewydolności wątroby i zgonu chorego. Niewydolność wątroby może być przyczyną utraty przeszczepionego narządu, a u chorych leczonych rytuksymabem – często zmusza do przerwania leczenia choroby zasadniczej.<br>Lamiwudyna <b>nie jest</b> najskuteczniejszym preparatem hamującym replikację HBV ale jest najtańszym.   |
| Przyczyny, dla których wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych                                  | Nie ma takich przyczyn.   |
| Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii we wskazaniu podanym na początku formularza. | Osoby po przeszczepach i poddawane immunosupresji zakażone HBV lub po przebyciu tego zakażenia powinny otrzymywać lek zapobiegający reaktywacji zakażenia. Lamiwudyna jest lekiem najtańszym i w wielu wypadkach wystarczającym.<br>Stosowanie tego preparatu powinno być wydłużone do 12 miesięcy po zaprzestaniu leczenia immunosupresyjnego, a wskazania powinny zostać rozszerzone na inne grupy/rodzaje leczenia immunosupresyjnego (leczenie biologiczne, steroidy podawane dłużej niż 2 tyg.)  |
| Skuteczność kliniczna i praktyczna ocenianej technologii   | Skuteczność podawania lamiwudyny w w/w wskazaniach oceniana była w nielicznych badaniach. Vigano i wsp. podawali lamiwudynę 1 rok po zakończeniu leczenia rytuksymabem – nie obserwowali reaktywacji. W mojej praktyce klinicznej, nie obserwowałam chorych z reaktywacją HBV, którzy otrzymywali LAM natomiast leczylismy wielu (ok. 30) chorych z reaktywacją HBV bez profilaktyki lekowej.<br>Vigano i wsp. Lamivudine prophylaxis prevents hepatitis B reactivation in HBsAg negative, anti-HBc positive patients undergoing rituximab-based chemotherapy for non-hodkin's B cell lymphoma. Digestive and Liver Disease 47S(2015)e43–e66 (abstrakt konferencyjny) |
| Bezpieczeństwo stosowania ocenianej technologii  | Lamiwudyna jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym.  |
| Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii  | Stosowanie lamiwudyny w w/w wskazaniach brak ryzyka jednoznacznie określają relacje korzyści zdrowotnych.   |
| Wpływ finansowania przedmiotowej technologii   | Lamiwudyna jest lekiem stosunkowo tanim najtańszym lekiem hamującym   |

| Pytanie  | Opinia ekspercka  |
|--|---|
| na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców  | replikację HBV) a jej stosowanie wymaga jedynie określania skuteczności leczenia.   |
| Proszę wskazać alternatywną technologię medyczną oraz jej efektywności kliniczną i bezpieczeństwo stosowania   | Alternatywa technologia medyczna jest stosowanie leków o wyższym potencjale hamowania replikacji HBV a przede wszystkim o mniejszym ryzyku rozwoju oporności – czyli Entekawir i Tenofowir – leki te powinny być dostępne dla chorych po przeszczepach (zwłaszcza wątroby), u których leczenie trwa dożywotnio. |
| Proszę o wskazanie ewentualnych dodatkowych uwag, które nie zostały ujęte w poprzednich punktach formularza.   | Program terapeutyczny powinien obejmować także inne grupy chorych leczonych immunosupresyjnie z obecnością markerów przebytego HBV.   |
| Dawkowanie/droga podania, czas leczenia, schemat terapii, ewentualne inne istotne informacje, odnoszące się do stosowania przedmiotowych technologii w przedmiotowych wskazaniach.   | Dawkowanie/droga podania: 100 mg doustnie<br>Czas leczenia: U chorych po przeszczepach – dożywotnio, u chorych leczonych rytuksymabem – ok 1 roku<br>Schemat terapii: 1x 1 tabletką   |
| Liczba osób w Polsce z przedmiotowym wskazaniem (chorobowość), liczbę nowych przypadków danego wskazania w ciągu roku (zapadalność) oraz szacowaną liczbę, ewentualnie odsetek osób, u których stosowane są oceniane technologie | Brak danych   |

## 5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Obecnie w ramach programów lekowych dostępny jest jeden produkt lamiwudyny – Zeffix.

**Tabela 9. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych lamiwudyny w ramach programów lekowych na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86).**

| Nazwa, postać i dawka leku, kod EAN                 | Grupa limitowa      | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Limit finansowania | Poziom odpłatności | Dopłata pacjenta |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| Zeffix, tabl. powl., 100 mg, 28 szt., 5909990479610 | 1067.0, Lamivudinum | 162,00              | 170,20              | 170,10             | bezpłatny          | 0,00             |

### 5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono oszacowanie wpływu finansowania lamiwudyny w ramach programu lekowego „Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach lub u świadczeniobiorców z chłoniakami, leczonych rytuksymabem”, w rozbiciu na kody ICD-10, na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych otrzymanych od Narodowego Funduszu Zdrowia dnia 30.05.2016 r., pismem znak DGL.036.43.2016.

**Tabela 10. Oszacowanie wpływu finansowania lamiwudyny na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych otrzymanych od Narodowego Funduszu Zdrowia**

| Rozpoznanie wg ICD-10 | 2014             |                         |                     | 2015             |                         |                     | 2016*            |                         |                     |
|-----------------------|------------------|-------------------------|---------------------|------------------|-------------------------|---------------------|------------------|-------------------------|---------------------|
|                       | Liczba pacjentów | wartość refundacji leku | ilość opakowań leku | Liczba pacjentów | wartość refundacji leku | ilość opakowań leku | Liczba pacjentów | wartość refundacji leku | ilość opakowań leku |
| B18                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   |
| B18.0                 | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   |
| B18.1                 | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   |

| Rozpoznanie wg ICD-10 | 2014             |                         |                     | 2015             |                         |                     | 2016*            |                         |                     |
|-----------------------|------------------|-------------------------|---------------------|------------------|-------------------------|---------------------|------------------|-------------------------|---------------------|
|                       | Liczba pacjentów | wartość refundacji leku | ilość opakowań leku | Liczba pacjentów | wartość refundacji leku | ilość opakowań leku | Liczba pacjentów | wartość refundacji leku | ilość opakowań leku |
| B18.8                 | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   |
| B18.9                 | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   |
| B19                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   |
| B19.0                 | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   |
| B19.9                 | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   |
| C82                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   |
| C83                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   |
| Z94                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   | ■                | ■                       | ■                   |
| <b>Suma</b>           |                  | ■                       |                     |                  | ■                       |                     |                  | ■                       |                     |

\*dane za rok 2016 obejmują okres styczeń–luty

## 6. Podsumowanie

### Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.), dnia 30.03.2016 r. pismem znak PLA.4600.215.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania w terminie do 4.07.2016 r. materiałów analitycznych odnośnie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych wybranych leków, w tym zawierających substancję czynną lamiwudyna, we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, z uwzględnieniem:

- 1) skuteczności klinicznej i praktycznej,
- 2) bezpieczeństwa stosowania,
- 3) relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- 4) wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- 5) istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

### Problem zdrowotny

R-HBV jest związana z nasileniem replikacji wirusa w organizmie pacjentów z utajonym lub wyleczonym WZW typu B. R-HBV może zająć spontanicznie, jednak częściej zachodzi na skutek immunosupresyjnej terapii nowotworów, choroby autoimmunologicznej lub po transplantacji organu. Reaktywacja wirusa zazwyczaj powoduje zaostrzenie choroby prowadzące do niewydolności wątroby. Większość przypadków R-HBV ustępuje samoistnie, jednak jeśli immunosupresja jest kontynuowana, możliwe jest wystąpienie przewlekłego zapalenia wątroby, które może prowadzić do uszkodzenia wątroby oraz jej marskości. Najlepiej opisane w literaturze przypadki R-HBV dotyczą osób poddanych chemioterapii w przypadku chłoniaka i białaczki. Zazwyczaj poziom markerów HBV DNA wzrasta w trakcie chemioterapii, po czym następuje zaostrzenie choroby i spadek poziomu markerów HBV DNA.

### Interwencja oceniana

Trójfosforan lamiwudyny działa, jako substrat dla wirusowej polimerazy HBV. Dalsze tworzenie się wirusowego DNA jest blokowane przez włączenie trójfosforanu lamiwudyny do łańcucha i wynikające z tego zakończenie jego powstawania. Trójfosforan lamiwudyny nie wpływa na prawidłowy metabolizm komórkowy dezoksynukleotydów. Jest on również tylko słabym inhibitorem  $\alpha$  i  $\beta$  polimeraz DNA ssaków. Ponadto trójfosforan lamiwudyny ma niewielki wpływ na zawartość komórkowego DNA ssaków.

Zeffix jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u dorosłych: z wyrównaną chorobą wątroby z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale podwyższoną aktywnością aminotransferazy alaninowej w surowicy (AIAT) i histologicznym potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego

w wątrobie i (lub) zwłóknienia. Rozpoczęcie leczenia lamiwudyną powinno być rozważane wyłącznie wtedy, gdy zastosowanie innego leku przeciwwirusowego o wyższej barierze wystąpienia genetycznej oporności nie jest dostępne lub właściwe.

### **Interwencje alternatywne**

Świadczeniami alternatywnymi do stosowania lamiwudyny mogłyby być inne analogi nukleozydów i nukleotydów. Jednak obecnie żaden z tych leków nie jest refundowany w przedmiotowych wskazaniach. Jediną dostępną i refundowaną w Polsce technologią alternatywną, która stanowi komparator dla lamiwudyny jest podanie immunoglobuliny HBIg, które realizowane może być jedynie w ramach JGP.

### **Skuteczność praktyczna i kliniczna: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepach**

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

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

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

### **Bezpieczeństwo**

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

### **Rekomendacje i wytyczne kliniczne**

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

## **7. Załączniki**

### **7.1. Wcześniejsze opracowania Agencji**

Opracowanie nr: AOTM-RK-4042-26/APe/2012: Leki stosowane w ramach programu lekowego, we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: lamiwudyna. Warszawa, sierpień 2012. Opracowanie dotyczy lamiwudyny stosowanej w ramach „leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (...) u pacjentów po przeszczepach oraz poddawanych chemioterapii”.

## 7.2. Strategie wyszukiwania publikacji: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami leczonych rytuksymabem

PubMed 04.04.2016

| ID | Kwerenda   | Trafienia |
|----|--|-----------|
| 44 | Search (((((Transplant* OR Transplant) OR Transplantation) OR "Transplantation"[Mesh])) AND (((((Epiriv-HBV) OR Epiriv) OR Lamivudine)) AND ((Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh])))   | 1021      |
| 43 | Search (((((((("Lymphoma"[Mesh] OR Lymphoma) OR Sarcoma) OR Sarcom*)) AND (((Zytux) OR MabThera) OR Rituxan) OR Rituximab)))) AND (((((Epiriv-HBV) OR Epiriv) OR Lamivudine)) AND ((Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh])))   | 40        |
| 42 | Search (((((((Transplant* OR Transplant) OR Transplantation) OR "Transplantation"[Mesh])) OR (((((((("Lymphoma"[Mesh] OR Lymphoma) OR Sarcoma) OR Sarcom*)) AND (((Zytux) OR MabThera) OR Rituxan) OR Rituximab)))) AND (((((Epiriv-HBV) OR Epiriv) OR Lamivudine)) AND ((Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh]))) | 1057      |
| 41 | Search (((((Transplant* OR Transplant) OR Transplantation) OR "Transplantation"[Mesh])) OR (((((((("Lymphoma"[Mesh] OR Lymphoma) OR Sarcoma) OR Sarcom*)) AND (((Zytux) OR MabThera) OR Rituxan) OR Rituximab))))  | 706886    |
| 40 | Search (((((((("Lymphoma"[Mesh] OR Lymphoma) OR Sarcoma) OR Sarcom*)) AND (((Zytux) OR MabThera) OR Rituxan) OR Rituximab))  | 7167      |
| 39 | Search (((Zytux) OR MabThera) OR Rituxan) OR Rituximab   | 15568     |
| 38 | Search Zytux   | 0         |
| 37 | Search MabThera  | 15531     |
| 36 | Search Rituxan   | 15558     |
| 35 | Search Rituximab   | 15521     |
| 34 | Search (((("Lymphoma"[Mesh] OR Lymphoma) OR Sarcoma) OR Sarcom*)   | 380873    |
| 33 | Search Sarcom*   | 117859    |
| 32 | Search Sarcoma   | 154586    |
| 26 | Search Lymphom*  | 210988    |
| 24 | Search Lymphoma  | 224199    |
| 23 | Search "Lymphoma"[Mesh]  | 152892    |
| 20 | Search (((Transplant* OR Transplant) OR Transplantation) OR "Transplantation"[Mesh])   | 701180    |
| 19 | Search Transplant*   | 680383    |
| 18 | Search Transplant  | 686111    |
| 17 | Search Transplantation   | 631548    |
| 16 | Search "Transplantation"[Mesh]   | 440106    |
| 13 | Search (((((Epiriv-HBV) OR Epiriv) OR Lamivudine)) AND ((Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh]))   | 4763      |
| 12 | Search ((Epiriv-HBV) OR Epiriv) OR Lamivudine  | 8837      |
| 11 | Search Epiriv-HBV  | 4         |
| 10 | Search Epiriv  | 8837      |
| 9  | Search Lamivudine  | 8823      |
| 8  | Search (Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh]  | 83689     |
| 7  | Search Hepatitis B   | 83689     |
| 5  | Search "Hepatitis B"[Mesh]   | 49167     |

Ovid 04.04.2016

| ID | Kwerenda         | Trafienia |
|----|------------------|-----------|
| 1  | exp Hepatitis B/ | 69870     |
| 2  | Hepatitis B.af.  | 107438    |
| 3  | 1 or 2           | 107438    |
| 4  | Lamivudine.af.   | 32395     |
| 5  | Epiriv.af.       | 1297      |

| ID | Kwerenda                   | Trafienia |
|----|----------------------------|-----------|
| 6  | Eпивir-HBV.af.             | 53        |
| 7  | 4 or 5 or 6                | 32400     |
| 8  | 3 and 7                    | 11976     |
| 9  | exp transplantation/       | 737162    |
| 10 | Transplantation.af.        | 628643    |
| 11 | Transplant.af.             | 231024    |
| 12 | "Transplant*".af.          | 700572    |
| 13 | 9 or 10 or 11 or 12        | 887798    |
| 14 | exp lymphoma/              | 193893    |
| 15 | Lymphoma.af.               | 211541    |
| 16 | "Lymphom*".af.             | 218307    |
| 17 | "Sarcom*".af.              | 104424    |
| 18 | Sarcoma.af.                | 86554     |
| 19 | 14 or 15 or 16 or 17 or 18 | 324098    |
| 20 | Rituximab.af.              | 52473     |
| 21 | Rituxan.af.                | 2750      |
| 22 | MabThera.af.               | 1881      |
| 23 | Zytux.af.                  | 5         |
| 24 | 20 or 21 or 22 or 23       | 52506     |
| 25 | 19 and 24                  | 24888     |
| 26 | 13 or 25                   | 905658    |
| 27 | 8 and 26                   | 3043      |
| 28 | 8 and 13                   | 2850      |
| 29 | 8 and 25                   | 280       |

## Cochrane 04.04.2016

| ID | Kwerenda   | Trafienia |
|----|--|-----------|
| 1  | MeSH descriptor: [Hepatitis B] explode all trees                                   | 2111      |
| 2  | Hepatitis B (Word variations have been searched)                                   | 8130      |
| 3  | 1 or 2   | 8130      |
| 4  | Lamivudine or Epivir or Epivir-HBV (Word variations have been searched)            | 2167      |
| 5  | 4 and 3  | 980       |
| 6  | MeSH descriptor: [Transplantation] explode all trees                               | 11482     |
| 7  | Transplantation or Transplant and Transplant* (Word variations have been searched) | 26533     |
| 8  | 6 or 7   | 27020     |
| 9  | MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees                                      | 2294      |
| 10 | Lymphoma or Lymphom* or Sarcoma or Sarcom* (Word variations have been searched)    | 8008      |
| 11 | 9 or 10  | 8335      |
| 12 | Rituximab or Rituxan or MabThera or Zytux (Word variations have been searched)     | 1620      |
| 13 | 11 and 12  | 913       |
| 14 | 13 or 8  | 27763     |
| 15 | 14 and 5   | 130       |
| 16 | 5 and 8  | 122       |
| 17 | 5 and 13   | 10        |



### 7.3. Strategie wyszukiwania publikacji: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepieniu narządu

PubMed 04.04.2016

| ID | Kwerenda  | Trafienia |
|----|---|-----------|
| 20 | Search (("Organ Transplantation"[Mesh]) OR ((((((Transplant* OR Transplant) OR Transplantation)))) AND ((((((organ) OR pancreas) OR ((lung) OR lungs)) OR liver) OR kidney) OR heart)))) AND ((((((Epiriv-HBV) OR Epiriv) OR Lamivudine)) AND ((Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh]))) Filters: Polish; English | 856       |
| 19 | Search (("Organ Transplantation"[Mesh]) OR ((((((Transplant* OR Transplant) OR Transplantation)))) AND ((((((organ) OR pancreas) OR ((lung) OR lungs)) OR liver) OR kidney) OR heart)))) AND ((((((Epiriv-HBV) OR Epiriv) OR Lamivudine)) AND ((Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh])))                          | 956       |
| 18 | Search ("Organ Transplantation"[Mesh]) OR ((((((Transplant* OR Transplant) OR Transplantation)))) AND ((((((organ) OR pancreas) OR ((lung) OR lungs)) OR liver) OR kidney) OR heart))   | 328821    |
| 17 | Search ((((((Transplant* OR Transplant) OR Transplantation)))) AND ((((((organ) OR pancreas) OR ((lung) OR lungs)) OR liver) OR kidney) OR heart))  | 328292    |
| 16 | Search (((Transplant* OR Transplant) OR Transplantation))   | 704991    |
| 15 | Search (((((organ) OR pancreas) OR ((lung) OR lungs)) OR liver) OR kidney) OR heart   | 3738638   |
| 14 | Search organ  | 412295    |
| 13 | Search pancreas   | 160006    |
| 12 | Search (lung) OR lungs  | 768986    |
| 11 | Search liver  | 966449    |
| 10 | Search kidney   | 742687    |
| 9  | Search heart  | 1254213   |
| 8  | Search ((((((Epiriv-HBV) OR Epiriv) OR Lamivudine)) AND ((Hepatitis B) OR "Hepatitis B"[Mesh])))  | 4784      |
| 7  | Search "Organ Transplantation"[Mesh]  | 179571    |

Ovid 04.04.2016

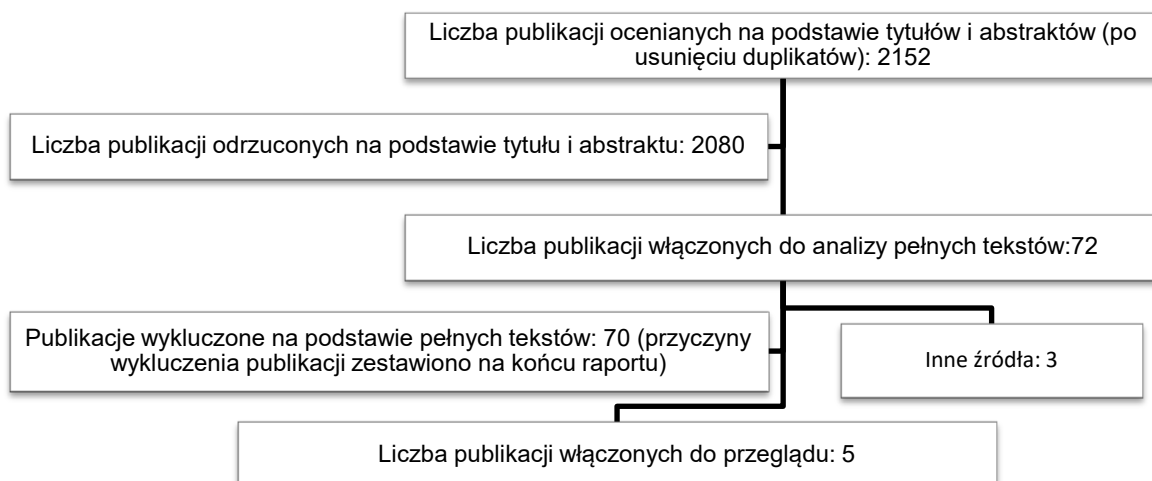
| ID | Kwerenda                               | Trafienia |
|----|--|-----------|
| 1  | exp lamivudine/                        | 29113     |
| 2  | Epiriv-HBV.af.                         | 53        |
| 3  | Epiriv.af.                             | 1298      |
| 4  | Lamivudine.af.                         | 32599     |
| 5  | 1 or 2 or 3 or 4                       | 32605     |
| 6  | exp hepatitis B/                       | 70488     |
| 7  | Hepatitis B.af.                        | 108383    |
| 8  | 6 or 7                                 | 108383    |
| 9  | exp organ transplantation/             | 279594    |
| 10 | heart.af.                              | 1666405   |
| 11 | kidney.af.                             | 804412    |
| 12 | liver.af.                              | 965496    |
| 13 | lung.af.                               | 1063185   |
| 14 | lungs.af.                              | 94891     |
| 15 | pancreas.af.                           | 231877    |
| 16 | organ.af.                              | 382430    |
| 17 | 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 | 4236408   |
| 18 | "Transplant*".af.                      | 710406    |
| 19 | Transplant.af.                         | 234683    |
| 20 | Transplantation.af.                    | 637473    |
| 21 | 18 or 19 or 20                         | 710406    |
| 22 | 17 and 21                              | 418743    |

| ID | Kwerenda  | Trafienia |
|----|---|-----------|
| 23 | 9 or 22   | 425111    |
| 24 | 5 and 8 and 23  | 2714      |
| 25 | limit 24 to (english or polish)   | 2503      |
| 26 | limit 25 to (conference abstract or conference paper or conference proceeding or "conference review") | 534       |
| 27 | 25 not 26   | 1969      |

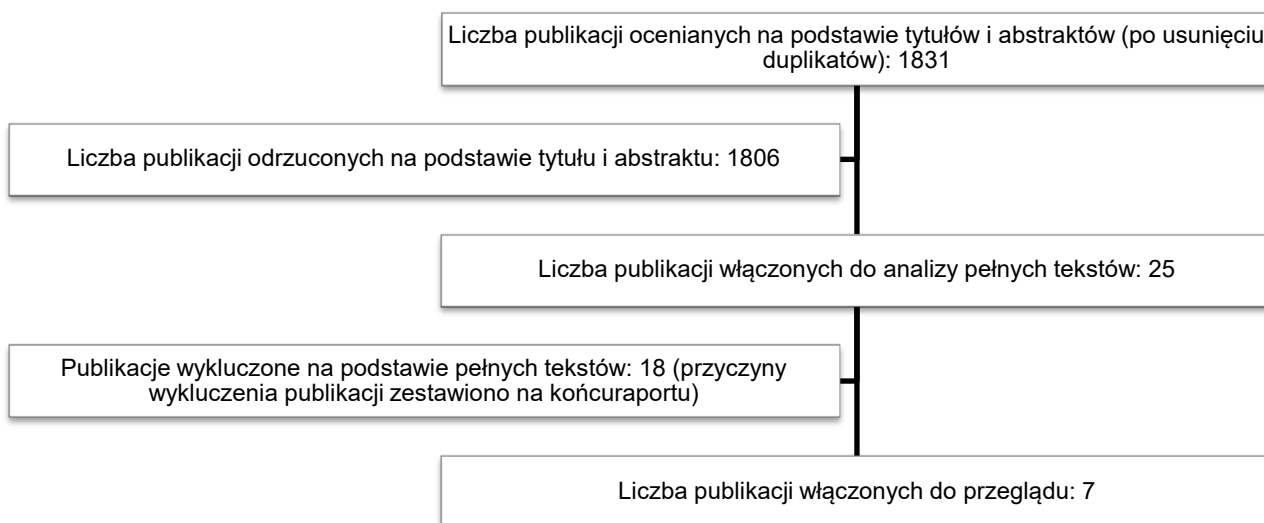
## Cochrane 04.04.2016

| ID | Kwerenda  | Trafienia |
|----|---|-----------|
| 1  | MeSH descriptor: [Lamivudine] explode all trees                                   | 923       |
| 2  | Epirivir-HBV or Epirivir or Lamivudine (Word variations have been searched)       | 2183      |
| 3  | 1 or 2  | 2183      |
| 4  | MeSH descriptor: [Hepatitis B] explode all trees                                  | 2106      |
| 5  | Hepatitis B (Word variations have been searched)                                  | 8192      |
| 6  | 4 or 5  | 8192      |
| 7  | MeSH descriptor: [Organ Transplantation] explode all trees                        | 5749      |
| 8  | heart or kidney or liver or lung or lungs (Word variations have been searched)    | 174667    |
| 9  | pancreas or organ (Word variations have been searched)                            | 16294     |
| 10 | 8 or 9  | 184150    |
| 11 | Transplant* or Transplant or Transplantation (Word variations have been searched) | 26788     |
| 12 | 10 and 11   | 15222     |
| 13 | 7 or 12   | 15225     |
| 14 | 3 and 6 and 13  | 122       |

#### 7.4. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepieniu narządu



### 7.5. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami leczonych rytuksymabem



### 7.6. Opisy i serie przypadków: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami leczonych rytuksymabem.

| Dane bibliograficzne publikacji   | Liczba pacjentów |
|---|------------------|
| Acar, K. 2010. Hepatitis B reactivation with fulminant hepatitis during rituximab chemotherapy in a patient with follicular lymphoma. <i>European Journal of General Medicine</i> 7:92-93.  | 1                |
| Anca, C. 2012. Onset, evolution and treatment response in patients with indolent lymphomas - case reports. <i>Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology</i> 16:132-135.  | 3                |
| Ceccarelli, L. 2012. Late hepatitis B virus reactivation after lamivudine prophylaxis interruption in an anti-HBs-positive and anti-HBc-negative patient treated with rituximab-containing therapy. <i>Journal of Infection</i> 65:180-183.   | 1                |
| Chew, E., K. Thursky, and J. F. Seymour. 2014. Very late onset hepatitis-B virus reactivation following rituximab despite lamivudine prophylaxis: the need for continued vigilance. <i>Leuk. Lymphoma</i> 55:938-939.   | 2                |
| Cho, C.-H. 2011. Hepatitis B reactivation induced by Rituximab maintenance therapy for lymphoma. <i>Annals of Hematology</i> 90:111-112.  | 1                |
| Dai, M.-S. 2004. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. <i>Annals of Hematology</i> 83:769-774.   | 4                |
| Deutsch, M. 2011. Fatal hepatitis B virus reactivation due to a lamivudine mutant despite undetectable initial viral load. <i>European Journal of Gastroenterology and Hepatology</i> 23:109.   | 1                |
| Dyson, J. K. 2014. Lesson of the month 2: Severe reactivation of hepatitis B after immunosuppressive chemotherapy. <i>Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London</i> 14:551-555.   | 1                |
| Garcia-Rodriguez, M. J. 2008. Late reactivation of resolved hepatitis B virus infection: An increasing complication post rituximab-based regimens treatment? <i>American Journal of Hematology</i> 83:673-675.  | 2                |
| Hamaki, T. 2001. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. <i>American Journal of Hematology</i> 68:292-294.   | 1                |
| Hernandez, J. A., R. Diloy, D. Salat, R. N. del, X. Martinez, and J. M. Castellvi. 2003. Fulminant hepatitis subsequent to reactivation of precore mutant hepatitis B virus in a patient with lymphoma treated with chemotherapy and rituximab. <i>Haematologica</i> 88:ECR22.  | 1                |
| Ikeda, M. 2013. Reactivation of hepatitis B virus in patients receiving chemotherapy. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> 43:8-16.   | 1                |
| Law, J. K. 2006. Fatal postlymphoma chemotherapy hepatitis B reactivation secondary to the emergence of a YMDD mutant strain with lamivudine resistance in a noncirrhotic patient. <i>American Journal of Hematology</i> 81:969-972.  | 1                |
| Law, J. K., J. K. Ho, P. J. Hoskins, S. R. Erb, U. P. Steinbrecher, and E. M. Yoshida. 2005. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. <i>Leuk. Lymphoma</i> 46:1085-1089. | 1                |
| Liu, W.-P. 2014. Hepatitis B surface antigen seroconversion after HBV reactivation in non-Hodgkin's lymphoma. <i>World Journal of Gastroenterology</i> 20:5165-5170.  | 1                |

| Dane bibliograficzne publikacji  | Liczba pacjentów |
|--|------------------|
| Marino, D. 2008. Fatal HBV-related liver failure during lamivudine therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. <i>Tumori</i> 94:748-749.   | 1                |
| Montineri, A. 2011. Treatment induced seroconversion to HBsAb following HBV reactivation in the immunosuppressed haematology and oncology patient: A clinical survey of 5 cases in Catania, Italy. <i>Journal of Clinical Virology</i> 52:284-287.   | 5                |
| Noterdaeme, T. 2011. Liver transplantation for acute hepatic failure due to chemotherapy-induced HBV reactivation in lymphoma patients. <i>World Journal of Gastroenterology</i> 17:3069-3072.   | 2                |
| Ozgonenel, B. 2006. Fulminant hepatitis B following rituximab therapy in a patient with evans syndrome and large B-cell lymphoma. <i>American Journal of Hematology</i> 81:302.  | 1                |
| Perceau, G. 2006. Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma. <i>British Journal of Dermatology</i> 155:1053-1056.  | 1                |
| Skrabs, C. 2002. Treatment of HBV-carrying lymphoma patients with Rituximab and CHOP: A diagnostic and therapeutic challenge. <i>Leukemia</i> 16:1884-1886.  | 1                |
| Soong, Y. L. 2005. Hepatitis B reactivation in a patient receiving radiolabeled rituximab. <i>Annals of Hematology</i> 84:61-62.   | 1                |
| Stange, M. A. 2010. Fulminant hepatic failure due to chemotherapy-induced hepatitis B reactivation: Role of rituximab. <i>Zeitschrift fur Gastroenterologie</i> 48:258-263.  | 2                |
| Takahashi, T. 2009. A case of lamivudine-sensitive de novo acute hepatitis B induced by rituximab with the CHOP regimen for diffuse large B cell lymphoma. <i>Hepatology International</i> 3:316-322.  | 1                |
| Tonziello, G. 2013. Transient reactivation of occult hepatitis B virus infection despite lamivudine prophylaxis in a patient treated for non-Hodgkin lymphoma. <i>Infection</i> 41:225-229.  | 1                |
| Tsianos, E. V. 2009. Splenic marginal zone lymphoma in a patient with chronic hepatitis B. <i>Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases</i> 18:511-512.   | 1                |
| Tsutsumi, Y. 2004. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. <i>Annals of Hematology</i> 83:58-60.  | 1                |
| Tsutsumi, Y., T. Kawamura, S. Saitoh, M. Yamada, S. Obara, T. Miura, H. Kanamori, J. Tanaka, M. Asaka, M. Imamura, and N. Masauzi. 2004. Hepatitis B virus reactivation in a case of non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and rituximab: necessity of prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in rituximab therapy. <i>Leuk. Lymphoma</i> 45:627-629. | 1                |
| Ueda, Y. 2009. Effective treatment for de novo hepatitis B with nucleotide analogue in patients with hematological malignancies. <i>American Journal of Hematology</i> 84:315-316.   | 2                |
| Vassiliadis, T. 2004. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy. <i>Annals of Gastroenterology</i> 17:280-287.  | 10               |
| Wasmuth, J. C., H. P. Fischer, T. Sauerbruch, and F. L. Dumoulin. 2008. Fatal acute liver failure due to reactivation of hepatitis B following treatment with fludarabine/cyclophosphamide/rituximab for low grade non-Hodgkin's lymphoma. <i>Eur. J. Med. Res.</i> 13:483-486.  | 1                |
| Westhoff, T. H. 2003. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. <i>Blood</i> 102:1930.   | 1                |
| Win, L. L., J. Powis, H. Shah, J. J. Feld, and D. K. Wong. 2013. Death from Liver Failure despite Lamivudine Prophylaxis during R-CHOP Chemotherapy due to Rapid Emergence M204 Mutations. <i>Case Reports Hepatol.</i> 2013:454897.   | 1                |
| Wu, C. 2013. A case of hepatitis B reactivation in an anti-HBs positive, anti-HBc positive non-Hodgkin's lymphoma patient. <i>Virologica Sinica</i> 28:49-52.  | 1                |
| Yamagata, M. 2007. Fulminant B hepatitis in a surface antigen and hepatitis B DNA-negative patient with diffuse large B-cell lymphoma after CHOP chemotherapy plus rituximab. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 48:431-433.   | 1                |
| Yang, S.-H. 2008. Reactivation of hepatitis B virus during rituximab treatment of a patient with follicular lymphoma. <i>Annals of Hematology</i> 87:325-327.  | 1                |
| Zell, J. A. 2005. Precore mutant hepatitis B reactivation after treatment with CHOP-rituximab. <i>Anti-Cancer Drugs</i> 16:83-85.  | 1                |
| <b>SUMA</b>  | <b>60</b>        |

### 7.7. Publikacje wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców po przeszczepieniu narządów

| Publikacja  | Przyczyny wykluczenia                          |
|---|--|
| Ahn, J. 2011. Prevention of hepatitis B recurrence in liver transplant patients using oral antiviral therapy without long-term hepatitis B immunoglobulin. <i>Hepatitis Monthly</i> 11:638-645. | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny. |

| Publikacja   | Przyczyny wykluczenia   |
|--|---|
| Alavian, S. M. 2012. Management of hepatitis B virus infection in Liver Transplantation setting the rising concerns and growing hopes, report from 10th Congress of the Iranian Society for Organ Transplantation, 2011, Shiraz, Iran. Hepatitis Monthly 12: no.                       | Nie sformułowano konkretnych zaleceń.                         |
| Ali, H. 2004. Prevention of hepatitis B virus recurrence after living donor liver transplantation. Transplantation Proceedings 36:2764-2767.   | Publikacja dotyczy pacjentów z wykrywalnym HBsAg.             |
| Avelino, d. S., V. 2010. Liver transplant from Anti-HBc-positive, HBsAg-negative donor into HBsAg-negative recipient: Is it safe? A systematic review of the literature. Clinical Transplantation 24:735-746.  | Profilaktyki infekcji de novo.                                |
| Bia, M. 2010. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Kidney Diseases 56:189-218.  | Opinia na temat wytycznych.                                   |
| Bihl, F. 2010. The new EASL guidelines for the management of chronic hepatitis B infection adapted for Swiss physicians. Swiss Medical Weekly 140:154-159.   | Opinia na temat wytycznych.                                   |
| Bohorquez, H. E. 2013. Liver transplantation in hepatitis B core-negative recipients using livers from hepatitis B core-positive donors: A 13-year experience. Liver Transplantation 19:611-618.   | Do badania włączano pacjentów z wykrywalnym HBV DNA.          |
| Caremani, M., D. Tacconi, P. Giorni, L. Lapini, S. Corradini, and R. Giaccherini. 2007. Clinical management of patients with recurrent viral hepatitis after liver transplantation. J. Ultrasound 10:46-52.  | Artykuł poglądowy, brak systematycznego przeglądu literatury. |
| Castells, L. 2002. Clinical impact and efficacy of lamivudine therapy in De Novo hepatitis B infection after liver transplantation. Liver Transplantation 8 :892-900.  | Do badania włączano pacjentów z wykrywalnym HBV DNA.          |
| Chamorro, C. and M. Aparicio. 2012. Influence of anti-HBc positive organ donor in lung donor selection. Arch. Bronconeumol. 48:320-324.  | Badanie ankietowe. Brak wyników skuteczności lamiwudyny.      |
| Chang, M. S. 2011. Hepatitis B and liver transplantation: Update in management before and after transplantation. Current Hepatitis Reports 10:255-261.   | Artykuł poglądowy, brak przeglądu systematycznego literatury. |
| Chen, Y. C., M. K. Chuang, N. K. Chou, N. H. Chi, I. H. Wu, Y. S. Chen, H. Y. Yu, S. C. Huang, C. H. Wang, C. I. Tsao, W. J. Ko, and S. S. Wang. 2012. Twenty-four year single-center experience of hepatitis B virus infection in heart transplantation. Transplant Proc. 44:910-912. | Publikacja dotyczy pacjentów z wykrywalnym HBsAg.             |
| Cholongitas, E. 2010. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. Journal of Hepatology 52:272-279.  | Brak wyników skuteczności lamiwudyny.                         |
| Cholongitas, E. 2010. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. Journal of Hepatology 52:272-279.  | Niesystematyczny przegląd literatury.                         |
| Cholongitas, E. 2012. Hepatitis B prophylaxis post liver transplantation with newer nucleos(t)ide analogues after hepatitis B immunoglobulin discontinuation. Transplant Infectious Disease 14:479-487.  | Publikacja dotyczy pacjentów z wykrywalnym HBsAg.             |
| Cholongitas, E. and G. V. Papatheodoridis. 2013. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: A systematic review. American Journal of Transplantation 13:353-362.                                    | Terapia kombinowana lamiwudyna + Hblg. Niezgodne z PL.        |
| Cholongitas, E. and G. V. Papatheodoridis. 2013. Review of the pharmacological management of hepatitis B viral infection before and after liver transplantation. World J. Gastroenterol. 19:9189-9197.   | Artykuł poglądowy, brak systematycznego przeglądu literatury. |
| Duhart, B. T., Jr., M. R. Honaker, M. H. Shokouh-Amiri, C. A. Riely, S. R. Vera, S. L. Taylor, A. H. Al-jedai, and A. O. Gaber. 2003. Retrospective evaluation of the risk of hepatitis B virus reactivation after transplantation. Transpl. Infect. Dis. 5:126-131.                   | Brak wyników skuteczności lamiwudyny.                         |
| Eisenbach, C., P. Sauer, A. Mehrabi, W. Stremmel, and J. Encke. 2006. Prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. Clin. Transplant 20 Suppl 17:111-116.  | Artykuł poglądowy, brak przeglądu systematycznego literatury. |
| Genda, T. 2013. Prophylaxis for recurrent hepatitis B virus infection following liver transplantation. Hepatology Research 43:65-66.   | Artykuł poglądowy, opinia ekspercka.                          |
| Grossi, P., G. D. Dalla, M. Furione, M. Vigano, and L. Minoli. 2001. Lamivudine treatment for HBV infection following thoracic organ transplantation. Transplant Proc. 33:1576-1578.   | Publikacja dotyczy pacjentów z wykrywalnym HBsAg.             |
| Hegade, V. S., N. Mohammed, M. Aldersley, and S. Riyaz. 2012. Role of antivirals in acute hepatitis B infection; a 5-year experience at a liver transplant centre. Gut 61:A146-A147.   | Publikacja dotyczy pacjentów z wykrywalnym HBsAg.             |
| Ishigami, M. 2015. Change of strategies and future perspectives against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. World journal of gastroenterology 21:10290-10298.  | Niesystematyczny przegląd literatury.                         |
| Jiang, L. 2009. Current prophylactic strategies against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. World journal of gastroenterology 15:2489-2499.  | Niesystematyczny przegląd literatury.                         |

| Publikacja  | Przyczyny wykluczenia  |
|---|--|
| Jimenez-Perez, M. 2015. Management of hepatitis B virus infection after liver transplantation. World journal of gastroenterology 21:12083-12090.  | Niesystematyczny przegląd literatury.  |
| Knoll, G. A. 2010. Canadian Society of Transplantation and Canadian Society of Nephrology commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. American Journal of Kidney Diseases 56:219-246.  | Opinia na temat wytycznych.  |
| Lo, C. M., S. T. Fan, C. L. Liu, C. L. Lai, and J. Wong. 2003. Prophylaxis and treatment of recurrent hepatitis B after liver transplantation. Transplantation 75:S41-S44.  | Artykuł poglądowy, brak systematycznego przeglądu literatury.                          |
| Mok, S., S. Mohan, K. M. Hunter, Y. R. Wang, and T. A. Judge. 2016. Continued lamivudine for adults with lamivudine-resistant chronic hepatitis B virus infection. Cochrane Database of Systematic Reviews.   | Protokół przeglądu systematycznego literatury. Brak wyników skuteczności lamiwudyny.   |
| Na, G. H. 2014. Prevention and risk factors of hepatitis B recurrence after living donor liver transplantation. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia) 29:151-156.  | Stosowano terapię wielolekową w okresie przed- i po-transplantacyjnym. Niezgodne z PL. |
| Nikolaïdis, N. 2005. Effect of lamivudine treatment in patients with decompensated cirrhosis due to anti-HBe positive/HBeAg-negative chronic hepatitis B. Clinical Transplantation 19:321-326.  | Publikacja dotyczy pacjentów z wykrywalnym HBsAg.                                      |
| Park, S. J., S. W. Pa k, J. H. Do, B. H. Ahn, Y. J. Lim, and J. K. Jang. 2001. Comparison of the Efficacy in HBV Prophylaxis after Liver Transplantation between Lamivudine with One-week HBIg and Long-term High Dose HBIg. Korean Journal of Gastroenterology 37:26-34.   | Do badania włączano pacjentów z wykrywalnym HBV DNA.                                   |
| Perrillo, R. 2009. Hepatitis B virus prevention strategies for antibody to hepatitis B core antigen-positive liver donation: a survey of North American, European, and Asian-Pacific transplant programs. Liver Transpl. 15:223-232.  | Badanie ankietowe lekarzy. Brak wyników skuteczności lamiwudyny.                       |
| Perrillo, R. P. 2015. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. JAMA - Journal of the American Medical Association 313:1617-1618.   | Artykuł poglądowy, brak przeglądu systematycznego literatury.                          |
| Pinney, S. P. 2005. Acceptable recipient outcomes with the use of hearts from donors with hepatitis-B core antibodies. Journal of Heart and Lung Transplantation 24:34-37.  | Brak wyników skuteczności lamiwudyny.  |
| Polak, W. G. 2005. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society 10:11-16.  | Niesystematyczny przegląd literatury.  |
| Poordad, F. F. 2004. Liver transplant and recurrent disease. Clinics in Liver Disease 8:461-473.  | Artykuł poglądowy, brak przeglądu systematycznego literatury.                          |
| Riediger, C., P. O. Berberat, P. Sauer, D. Gotthardt, K. H. Weiss, A. Mehrabi, U. Merle, W. Stremmel, and J. Encke. 2007. Prophylaxis and treatment of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. Nephrol. Dial. Transplant 22 Suppl 8:viii37-viii46.   | Artykuł poglądowy, brak systematycznego przeglądu literatury.                          |
| Schre bman, I. R. 2008. Prevention and treatment of recurrent Hepatitis B after liver transplantation: The current role of nucleoside and nucleotide analogues. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 5:8.   | Artykuł poglądowy, brak systematycznego przeglądu literatury.                          |
| Shapira, R. 2001. Efficacy of lamivudine for the treatment of hepatitis B virus infection after liver transplantation in children. Transplantation 72:333-336.  | Lamiwudynę stosowano wyłącznie u pacjentów, u których nastąpiła reaktywacja HBV.       |
| Skagen, C. L. 2011. Risk of de novo hepatitis in liver recipients from hepatitis-B core antibody-positive grafts - a systematic analysis. Clinical Transplantation 25:E243-E249.  | Profilaktyki infekcji de novo  |
| Tsai, M.-C. 2010. Hepatitis B virus infection and renal transplantation. World journal of gastroenterology 16:3878-3887.  | Artykuł poglądowy, brak przeglądu systematycznego literatury.                          |
| Tsai, M.-K. 2000. Managing hepatitis B reactivation in renal transplant recipients: A 12-year review with emphasis on early detection and early use of lamivudine. Transplantation Proceedings 32:1935-1936.  | Do badania włączano pacjentów z wykrywalnym HBV DNA.                                   |
| Umeda, M., H. Marusawa, M. Ueda, Y. Takada, H. Egawa, S. Uemoto, and T. Chiba. 2006. Beneficial effects of short-term lamivudine treatment for de novo hepatitis B virus reactivation after liver transplantation. Am. J. Transplant 6:2680-2685.   | Lamiwudynę stosowano wyłącznie u pacjentów, u których nastąpiła reaktywacja HBV.       |
| Wang, Z.-F. 2005. Advances in prophylaxis and treatment of recurrent hepatitis B after liver transplantation. Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International 4:509-514.  | Włączono nowsze przeglądy literatury.  |
| Wiegand, J., H. Wedemeyer, A. Franke, U. Stolzel, S. Zeuzem, G. Teuber, M. Wachtler, U. Rommele, B. R. Ruf, U. Spengler, C. Trautwein, J. Thiery, M. P. Manns, O. Brosteanu, and H. L. Tillmann. 2012. Treatment of acute hepatitis B with lamivudine vs. Placebo: A prospective randomized multicenter trial. Hepatology 56 :385A. | Do badania nie włączano pacjentów po przeszczepieniu narządu.                          |



| Publikacja  | Przyczyny wykluczenia   |
|---|---|
| Woo, H. Y., J. Y. Choi, J. W. Jang, C. R. You, S. H. Bae, S. K. Yoon, J. M. Yang, S. W. Choi, N. I. Han, and D. G. Kim. 2008. Role of long-term lamivudine treatment of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. <i>J. Med. Virol.</i> 80:1891-1899.                   | Publikacja dotyczy pacjentów z wykrywalnym HBsAg.             |
| Xi, Z. F. 2013. De novo hepatitis B virus infection from anti-HBc-positive donors in pediatric living donor liver transplantation. <i>Journal of Digestive Diseases</i> 14:439-445.   | Niesystematyczny przegląd literatury.                         |
| Yap, D. Y. 2014. Evolution of hepatitis B management in kidney transplantation. <i>World journal of gastroenterology : WJG</i> 20:468-474.  | Publikacja dotyczy pacjentów z wykrywalnym HBsAg.             |
| Yi, N. J. 2013. Outcome of various treatments for posttransplant hepatitis B virus recurrence. <i>World journal of surgery</i> 37:812-819.  | Do badania włączano również pacjentów z wykrywalnym HBV DNA.  |
| Yilmaz, N. 2008. Prophylaxis against recurrence of hepatitis B virus after liver transplantation: A retrospective analysis spanning 20 years. <i>Liver International</i> 28:72-78.  | Brak wyników skuteczności lamiwudyny.                         |
| Yu, W. 2013. The Efficacy and Safety of Nucleos(t)ide Analogues in Patients with Spontaneous Acute Exacerbation of Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>PLoS One</i> 8:no.  | Do badania nie włączano pacjentów po przeszczepieniu narządu. |
| Yuefeng, M. 2011. Long-term outcome of patients with lamivudine after early cessation of hepatitis B immunoglobulin for prevention of recurrent hepatitis B following liver transplantation. <i>Clinical Transplantation</i> 25:517-522.  | Publikacja dotyczy pacjentów z wykrywalnym HBsAg.             |
| Zoulim, F. 2008. Management of patients with decompensated hepatitis B virus association cirrhosis. <i>Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society</i> 14 Suppl 2:Oct. | Do badania włączano pacjentów z wykrywalnym HBV DNA.          |

### 7.8. Publikacje wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów: Leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B u świadczeniobiorców z chłoniakami leczonych rytuksymabem

| Publikacja   | Przyczyny wykluczenia                                    |
|--|--|
| Abramson, J. S. 2014. Optimal antiviral prophylaxis against hepatitis B reactivation in patients receiving rituximab-based chemotherapy for lymphoma. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> 312:2505-2507. | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy. |
| Aomatsu, T. 2010. Fulminant hepatitis B and acute hepatitis B due to intrafamilial transmission of HBV after chemotherapy for non-hodgkin's lymphoma in an HBV carrier. <i>European Journal of Pediatrics</i> 169:167-171      | Analiza transmisji wirusa między pacjentami.             |
| Coiffier, B. 2006. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: role of Lamivudine prophylaxis. <i>Cancer Invest</i> 24:548-552.  | Niesystematyczny przegląd literatury.                    |
| Cox, M. C. 2009. Is management with lamivudine always the appropriate choice for HBV patients with onco-hematologic diseases? <i>Annals of Hematology</i> 88:283-284.  | Brak wyników skuteczności dla lamiwudyny.                |
| D'Andrea, M. 2009. The controversial role of lamivudine prophylaxis in occult HBV carriers treated with chemo-immune therapy. <i>Digestive and Liver Disease</i> 41 :839-840.  | Brak wyników skuteczności dla lamiwudyny.                |
| Feld, J. J. 2013. HBV treatment in a patient who will be receiving immunosuppressive therapy. <i>Clinical Liver Disease</i> 2:34-37.   | Niesystematyczny przegląd literatury.                    |
| Francisci, D. 2010. Management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy. <i>Infection</i> 38:58-61.   | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.           |
| Hammond, S. P. 2014. Hepatitis B Virus screening and potential reactivation in patients undergoing treatment for cancer. <i>JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> 12:1655-1657.                       | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy. |
| Hoofnagle, J. H. 2009. Reactivation of hepatitis B. <i>Hepatology</i> 49:S156-S165.  | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.           |
| Hsu, C. 2009. Strategies to prevent hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy. <i>Hepatology</i> 50:654-655.  | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy. |
| Hsu, P.-I. 2015. Prevention of acute exacerbation of chronic hepatitis B infection in cancer patients receiving chemotherapy in a hepatitis B virus endemic area. <i>Hepatology</i> 62:387-396.                                | Do analizy włączano pacjentów z innym typem nowotworów.  |
| Huang, Y.-H. 2012. Management of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation. <i>Journal of the Chinese Medical Association</i> 75:359-362.  | Nie sformułowano wytycznych leczenia.                    |
| Hui, C. 2006. Kinetics and Risk of De Novo Hepatitis B Infection in HBsAg-Negative Patients Undergoing Cytotoxic Chemotherapy. <i>Gastroenterology</i> 131:59-68.  | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.           |



| Publikacja   | Przyczyny wykluczenia   |
|--|---|
| Hwang, J. P. 2012. Hepatitis B virus management to prevent reactivation after chemotherapy: A review. Supportive Care in Cancer 20:2999-3008.  | Nie sformułowano wytycznych leczenia.                             |
| Hwang, J. P. 2014. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 11:209-219.   | Niesystematyczny przegląd literatury.                             |
| Kalinka-Warzocha, E. 2010. Treatment of patients with lymphoma and coexisting infection with HCV, HBV or HIV. Hematologia 1:296-305.   | Włączono publikację wydaną w 2015 roku.                           |
| Kim, Y. H. 2014. Chemotherapy-related reactivation of hepatitis B infection: Updates in 2013. World Journal of Gastroenterology 20:14581-14588.  | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.          |
| Koo, S. 2010. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. Infectious Disease Clinics of North America 24:285-306.   | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                    |
| Koo, Y. X. 2011. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in hepatitis B surface antigen negative/hepatitis B core antibody positive patients receiving rituximab-containing combination chemotherapy without routine antiviral prophylaxis. Annals of Hematology 90:1219-1223.              | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny. Artykuł poglądowy. |
| Koo, Y. X., D. S. Tan, I. B. Tan, M. Tao, W. C. Chow, and S. T. Lim. 2010. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. Cancer 116:115-121.                                 | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                    |
| Kusumoto, S. 2009. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. International Journal of Hematology 90:13-23  | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.          |
| Lalazar, G. 2007. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. British Journal of Haematology 136:699-712.  | Niesystematyczny przegląd literatury.                             |
| Leung, C. 2011. An argument for the universal prophylaxis of hepatitis B infection in patients receiving rituximab: A 7-Year institutional experience of hepatitis screening. Oncologist 16:579-584.   | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                    |
| Liu, C.-J. 2013. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving cancer chemotherapy: Natural history, pathogenesis, and management. Hepatology International 7:316-326.  | Nie sformułowano wytycznych leczenia.                             |
| Lu, S. 2015. The risk of hepatitis B virus reactivation and the role of antiviral prophylaxis in hepatitis B surface antigen negative/hepatitis B core antibody positive patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab-based chemotherapy. Leukemia and Lymphoma 56:1027-1032. | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                    |
| Lubel, J. S. 2007. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: Guidelines for prevention and management. Internal Medicine Journal 37:705-712.   | Niesystematyczny przegląd literatury.                             |
| Lubel, J. S. 2010. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: Diagnosis and management. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia) 25:864-871.   | Niesystematyczny przegląd literatury.                             |
| Mandala, M. 2013. Hepatitis B in immunosuppressed cancer patients: Pathogenesis, incidence and prophylaxis. Critical Reviews in Oncology/Hematology 87:12-27.  | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                    |
| MeNdez-Navarro, J. 2011. Hepatitis B screening, prophylaxis and re-activation in the era of rituximab-based chemotherapy. Liver International 31:330-339.  | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                    |
| Nishida, T. 2013. Managing hepatitis B virus carriers with systemic chemotherapy or biologic therapy in the outpatient clinic. Hepatology Research 43:339-346.   | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                    |
| Ohishi, W. 2011. Prevention of hepatitis B virus reactivation in immunosuppressive therapy or chemotherapy. Clinical and Experimental Nephrology 15:634-640.   | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.          |
| Oketani, M. 2011. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia) 26:65-71.  | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                    |
| Oketani, M. 2012. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. Hepatology Research 42:627-636.  | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny                     |
| Pangalis, G. A. 2006. Immunotherapeutic and immunoregulatory drugs in haematologic malignancies. Current Topics in Medicinal Chemistry 6:1657-1686.  | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny                     |
| Pei, S. N., C. H. Chen, C. M. Lee, M. C. Wang, M. C. Ma, T. H. Hu, and C. Y. Kuo. 2010. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. Ann. Hematol. 89:255-262.                               | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                    |
| Perrillo, R. P. 2015. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. JAMA - Journal of the American Medical Association 313:1617-1618.  | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny                     |
| Seetharam, A. 2014. Immunosuppression in patients with chronic hepatitis B. Current Hepatitis Reports 13:235-244.  | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.          |

| Publikacja  | Przyczyny wykluczenia   |
|---|---|
| Shouval, D. and O. Shibolet. 2013. Immunosuppression and HBV reactivation. <i>Semin. Liver Dis.</i> 33:167-177.   | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.                  |
| Sievert, W. 2012. Preventing severe chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B - Time to adopt a universal approach. <i>Current Hepatitis Reports</i> 11:195-196.   | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.                  |
| Sparano, J. A. 2007. HIV-associated lymphoma: The evidence for treating aggressively but with caution. <i>Current Opinion in Oncology</i> 19:458-463.   | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                            |
| Takahashi, H. 2015. Multicenter cooperative case survey of hepatitis B virus reactivation by chemotherapeutic agents. <i>Hepatology Research</i> 45:1220-1227.  | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                            |
| Targhetta, C. 2008. Hepatitis B virus-related liver disease in isolated anti-hepatitis B-core positive lymphoma patients receiving chemo- or chemo-immune therapy. <i>Haematologica</i> 93:951-952.   | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                            |
| Thompson, P. A. 2010. Hepatitis-B reactivation and rituximab-containing chemotherapy: An increasingly complex clinical challenge. <i>Leukemia and Lymphoma</i> 51:1592-1595.  | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                            |
| Torres, H. A. 2012. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> 9:156-166.   | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.                  |
| Tsutsumi, Y. 2012. Rituximab administration and reactivation of HBV. <i>Hepatitis Research and Treatment</i> 2010:182067.   | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.                  |
| Tsutsumi, Y., Y. Yamamoto, J. Shimono, H. Ohhigashi, and T. Teshima. 2013. Hepatitis B virus reactivation with rituximab-containing regimen. <i>World J. Hepatol.</i> 5:612-620.  | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.                  |
| Tsutsumi, Y., Y. Yamamoto, J. Tanaka, M. Asaka, M. Imamura, and N. Masauzi. 2009. Prevention of hepatitis B virus reactivation under rituximab therapy. <i>Immunotherapy</i> 1:1053-1061.   | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.                  |
| Villadolid, J. 2010. Hepatitis b reactivation and rituximab in the oncology practice. <i>Oncologist</i> 15:1113-1121.   | Nie sformułowano wytycznych leczenia.                                     |
| Vladareanu, A. M., C. Ciufu, A. M. Neagu, M. Onisai, H. Bumbea, A. M. Vintilescu, C. Dobrea, V. Arama, R. Mihailescu, and S. Arama. 2010. The impact of hepatitis viruses on chronic lymphoproliferative disorders--preliminary results. <i>J. Med. Life</i> 3:320-329.   | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                            |
| Wang, F. 2008. Clinical and prognostic analysis of hepatitis B virus infection in diffuse large B-cell lymphoma. <i>BMC Cancer</i> 8:115.   | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                            |
| Wang, Y. 2013. Testing for hepatitis B infection in prospective chemotherapy patients: A retrospective study. <i>World Journal of Gastroenterology</i> 19:923-930.  | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                            |
| Wursthorn, K. 2011. Republished paper: Managing HBV in patients with impaired immunity. <i>Postgraduate Medical Journal</i> 87:223-228.   | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.                  |
| Xie, W., D. Zhou, K. Hu, X. Xiao, W. Huang, J. He, J. Shi, Y. Luo, J. Zhang, M. Lin, Z. Cai, H. Huang, and X. Ye. 2013. Clinical analysis and prognostic significance of hepatitis B virus infections for diffuse large B-cell lymphoma with or without rituximab therapy. <i>Exp. Ther. Med.</i> 6:109-114.    | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.                  |
| Yagci, M. 2010. Hepatitis B virus reactivation in HBV-DNA negative and positive patients with hematological malignancies. <i>Hematology</i> 15:240-244.   | Populacja niezgodna z kryteriami włączenia.                               |
| Yang, F. 2014. Effect of antiviral prophylaxis strategy for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma patients with hepatitis B virus infection: A retrospective cohort study. <i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion</i> 30:97-104.                            | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                            |
| Yang, S.-H. 2012. Parvovirus B19 infection-related acute hepatitis after rituximab-containing regimen for treatment of diffuse large B-cell lymphoma. <i>Annals of Hematology</i> 91:291-294.   | Publikacja nie dotyczy zakażenia HBV.                                     |
| Yazdany, J. 2010. Preventing hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: Is it time to revisit the guidelines? <i>Arthritis Care and Research</i> 62:585-589.  | Niesystematyczny przegląd literatury. Artykuł poglądowy.                  |
| Yeo, W. 2009. Hepatitis B virus reactivation in association with antineoplastic therapy. <i>Current Hepatitis Reports</i> 8:127-133.  | Nie sformułowano wytycznych leczenia.                                     |
| Yeo, W. 2009. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 27:605-611.  | Publikacja nie ocenia skuteczności lamiwudyny.                            |
| Ziakas, P. D., P. Karsaliakos, and E. Mylonakis. 2009. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. <i>Haematologica</i> 94:998-1005. | Tylko w jednym badaniu (z 9) włączonym do przeglądu stosowano rytuksymab. |

## 8. Piśmiennictwo

- Acar 2010** Acar, K. 2010. Hepatitis B reactivation with fulminant hepatitis during rituximab chemotherapy in a patient with follicular lymphoma. *European Journal of General Medicine* 7:92-93.
- Anca 2012** Anca, C. 2012. Onset, evolution and treatment response in patients with indolent lymphomas - case reports. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology* 16:132-135.
- Angus 2008** Angus PW, Patterson SJ, Strasser SI, McCaughan GW, Gane E. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 2008; 48(5):1460-6.
- ASCO 2010** Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, Giusti, Kramer BS, Sabichi AL, Zon RT, Wong SL. 2010. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Chronic Hepatitis B Virus Infection Screening in Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy for Treatment of Malignant Diseases. *J Clin Oncol* 28:3199-3202
- AST 2015** Hupr kar, S. 2015. Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors: Consensus guidelines for recipient management. *American Journal of Transplantation* 15:1162-1172.
- Buti 2003** Buti M, Mas A, Prieto M, et al. A randomized study comparing lamivudine monotherapy after a short course of hepatitis B immune globulin (HBIG) and lamivudine with long-term lamivudine plus HBIG in the prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;38:811-7.
- Buti 2007** Buti M, Mas A, Prieto M, et al. Adherence to lamivudine after an early withdrawal of hepatitis B immune globulin plays an important role in the long-term prevention of hepatitis B virus recurrence. *Transplantation* 2007;84:650-4.
- Ceccarelli 2012** Ceccarelli, L. 2012. Late hepatitis B virus reactivation after lamivudine prophylaxis interruption in an anti-HBs-positive and anti-HBc-negative patient treated with rituximab-containing therapy. *Journal of Infection* 65:180-183.
- Chang 2013** Chang, M. S. 2013. Prevention of de novo hepatitis B in recipients of core antibody-positive livers with lamivudine and other nucleos(t)ides: A 12-year experience. *Transplantation* 95:960-965.
- Chen 2010** Chen J., Yi L., Jia J.D., Ma H. You H., Hepatitis B immunoglobulins and/or lamivudine for preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation: A systematic review, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 25, 2010, 872-879.
- Chen 2012** Chen XQ, Peng JW, Lin GN, Li M, Xia ZJ. 2012. The effect of prophylactic lamivudine on hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing prolonged rituximab therapy. *Medical Oncology* 29: 1237-41.
- Chew 2014** Chew, E., K. Thursky, and J. F. Seymour. 2014. Very late onset hepatitis-B virus reactivation following rituximab despite lamivudine prophylaxis: the need for continued vigilance. *Leuk. Lymphoma* 55:938-939.
- Cho 2011** Cho, C.-H. 2011. Hepatitis B reactivation induced by Rituximab maintenance therapy for lymphoma. *Annals of Hematology* 90:111-112.
- Chotiyaputta 2010** Chotiyaputta, W. 2010. Long-term efficacy of nucleoside monotherapy in preventing HBV infection in HBsAg-negative recipients of anti-HBc-positive donor livers. *Hepatology International* 4:707-715.
- Cox 2009** Cox, M. C. 2009. Is management with lamivudine always the appropriate choice for HBV patients with onco-hematologic diseases? *Annals of Hematology* 88:283-284.
- Dai 2004** Dai, M.-S. 2004. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Annals of Hematology* 83:769-774.
- D'Andrea 2009** D'Andrea, M. 2009. The controversial role of lamivudine prophylaxis in occult HBV carriers treated with chemo-immune therapy. *Digestive and Liver Disease* 41 :839-840.
- Deutsch 2011** Deutsch, M. 2011. Fatal hepatitis B virus reactivation due to a lamivudine mutant despite undetectable initial viral load. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23:109.
- Dyson 2014** Dyson, J. K. 2014. Lesson of the month 2: Severe reactivation of hepatitis B after immunosuppressive chemotherapy. *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London* 14:551-555.
- EASL 2012** European Association for the Study of the Liver. 2012. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 57. 167-185
- Garcia-Rodriguez 2008** Garcia-Rodriguez, M. J. 2008. Late reactivation of resolved hepatitis B virus infection: An increasing complication post rituximab-based regimens treatment? *American Journal of Hematology* 83:673-675.
- Hamaki 2001** Hamaki, T. 2001. Prophylaxis of hepatitis B reactivation using lamivudine in a patient receiving rituximab. *American Journal of Hematology* 68:292-294.
- Harzallah 2013** Harzallah, K., W. Haddad, M. Haloues, K. El, I, N. B. Romdhane, H. B. Abdallah, R. Bouali, M. N. Abdelli, J. Hmida, and J. Manaa. 2013. Pre-emptive treatment of hepatitis B infection by lamivudine in two Tunisian renal transplant recipients. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 24:1195-1198.
- HBV 2013** Polska Grupa Ekspertów HBV. Zalecenia terapeutyczne na rok 2013: Leczenie przeciwwirusowe przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B. *Przegląd epidemiologiczny* 67.383-391

- Hernandez 2003** Hernandez, J. A., R. Diloy, D. Salat, R. N. del, X. Martinez, and J. M. Castellvi. 2003. Fulminant hepatitis subsequent to reactivation of precore mutant hepatitis B virus in a patient with lymphoma treated with chemotherapy and rituximab. *Haematologica* 88:ECR22.
- Hoofnagle 2009** Hoofnagle J.H., Reactivation of Hepatitis B, *Hepatology*, 49, 5, Suppl., 2009.
- Ikeda 2013** Ikeda, M. 2013. Reactivation of hepatitis B virus in patients receiving chemotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 43:8-16.
- Jablkowski 2011** Jablkowski M., Białkowska J., Reaktywacja zakażenia wirusem B zapalenia wątroby podczas leczenia onkologicznego. *Hepatology*, 2011,11, 37-41.
- Jiao 2007** Jiao ZY, Yan LN, Li B, et al. Liver transplantation for chronic hepatitis B patients with lamivudine monotherapy or lamivudine combined with individualized low-dose hepatitis B immunoglobulin treatment. *Chin J Hepatol* 2007; 11: 804.
- Kalinka-Warzocha 2015** Kalinka-Warzocha, E. 2015. Treatment of patients with lymphoma and HCV, HBV or HIV infection. *Acta Haematologica Polonica* 46:86-93.
- Katz 2010** Katz, L. H., R. Tur-Kaspa, D. G. Guy, and M. Paul. 2010. Lamivudine or adefovir dipivoxil alone or combined with immunoglobulin for preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD006005.
- KDIGO 2009** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 3): S1–S157.
- Kim 2007** Kim, J. S. 2007. Long-term outcome after prophylactic lamivudine treatment of hepatitis B virus reactivation in non-Hodgkin's lymphoma. *Yonsei Medical Journal* 48:78-89.
- Kim 2013** Kim, S. J., C. Hsu, Y. Q. Song, K. Tay, X. N. Hong, J. Cao, J. S. Kim, H. S. Eom, J. H. Lee, J. Zhu, K. M. Chang, A. H. Reksodiputro, D. Tan, Y. T. Goh, J. Lee, T. Intragumtornchai, W. J. Chng, A. L. Cheng, S. T. Lim, C. Suh, Y. L. Kwong, and W. S. Kim. 2013. Hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients treated with rituximab: analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Eur. J. Cancer* 49:3486-3496.
- Kobak 2007** Kobak, A. C. 2007. Living Donor Liver Transplantation From Hepatitis B Core Antibody Positive Donors. *Transplantation Proceedings* 39:1488-1490.
- Law 2005** Law, J. K., J. K. Ho, P. J. Hoskins, S. R. Erb, U. P. Steinbrecher, and E. M. Yoshida. 2005. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations. *Leuk. Lymphoma* 46:1085-1089.
- Law 2006** Law, J. K. 2006. Fatal postlymphoma chemotherapy hepatitis B reactivation secondary to the emergence of a YMDD mutant strain with lamivudine resistance in a noncirrhotic patient. *American Journal of Hematology* 81:969-972.
- Lee 2001** Lee KW, Lee SK, Joh JW, et al. Comparison of the efficacy in prevention of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation between HBIG and lamivudine. *Transplant Proc* 2001;33:3643-4.
- Li 2011** Li, H.-R. 2011. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *Journal of Viral Hepatitis* 18:877-883.
- Liu 2014** Liu, W.-P. 2014. Hepatitis B surface antigen seroconversion after HBV reactivation in non-Hodgkin's lymphoma. *World Journal of Gastroenterology* 20:5165-5170.
- Marino 2008** Marino, D. 2008. Fatal HBV-related liver failure during lamivudine therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Tumori* 94:748-749.
- Marzano 2007** Marzano, A. 2008. Prophylaxis and treatment of Hepatitis B in immunocompromised patients. *Hepatitis B Annual* 5:23-50.
- Montineri 2011** Montineri, A. 2011. Treatment induced seroconversion to HBsAb following HBV reactivation in the immunosuppressed haematology and oncology patient: A clinical survey of 5 cases in Catania, Italy. *Journal of Clinical Virology* 52:284-287.
- Murray 2011** Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. *Mikrobiologia*. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2011.
- Naoumov 2001** Naoumov NV, Lopes AR, Burra P, Caccamo L, Iemmolo RM, deMan RA, et al. Randomized trial of lamivudine versus hepatitis B immunoglobulin for long-term prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2001;34(6):888–94.
- Neff 2004** Neff GW, O'Brien CB, Nery J, et al. Outcomes in liver transplant recipients with hepatitis B virus: resistance and recurrence patterns from a large transplant center over the last decade. *Liver Transpl* 2004; 10: 1372.
- Noterdaeme 2011** Noterdaeme, T. 2011. Liver transplantation for acute hepatic failure due to chemotherapy-induced HBV reactivation in lymphoma patients. *World Journal of Gastroenterology* 17:3069-3072.
- Ozgonenel 2006** Ozgonenel, B. 2006. Fulminant hepatitis B following rituximab therapy in a patient with evans syndrome and large B-cell lymphoma. *American Journal of Hematology* 81:302.
- Park 2002** Park SJ, Pa k SW, Choi MS, et al. Is lamivudine with 1-week HBIG as effective as long-term high-dose HBIG in HBV prophylaxis after liver transplantation? *Transplant Proc* 2002;34:1252-4.



- Pawłowska 2006** Pawłowska J, Kaliciński P, Dzierżanowska-Fangrat K, Grenda R, Socha J, Woynarowski M, Cielecka-Kuszyk J. 2006. Zalecenia dotyczące opieki nad dziećmi z zakażeniem hbv i hcv kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby i/lub nerki oraz po transplantacji. Przegląd Epidemiologiczny. 60: 685–692
- Perceau 2006** Perceau, G. 2006. Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma. *British Journal of Dermatology* 155:1053-1056.
- Prakoso 2006** Prakoso, E. 2006. Long-term lamivudine monotherapy prevents development of hepatitis B virus infection in hepatitis B surface-antigen negative liver transplant recipients from hepatitis B core-antibody-positive donors. *Clinical Transplantation* 20:369-373.
- Rao 2009** Rao W., Wu X. Xiu D., Lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation: a meta-analysis. *European Society for Organ Transplantation* 22, 2009, 387–394.
- Saab 2010** Saab S, Waterman B., Chi A.C., Tong M.J., Comparison of Different Immunoprophylaxis Regimens After Liver Transplantation with Hepatitis B Core Antibody–Positive Donors: A Systematic Review, *Liver Transplantation*, 16, 2010, 300-307.
- Skrabs 2002** Skrabs, C. 2002. Treatment of HBV-carrying lymphoma patients with Rituximab and CHOP: A diagnostic and therapeutic challenge. *Leukemia* 16:1884-1886.
- Soong 2005** Soong, Y. L. 2005. Hepatitis B reactivation in a patient receiving radiolabeled rituximab. *Annals of Hematology* 84:61-62.
- Stange 2010** Stange, M. A. 2010. Fulminant hepatic failure due to chemotherapy-induced hepatitis B reactivation: Role of rituximab. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 48:258-263.
- Szczeklik 2015** Szczeklik A., Gajewski P. *Interna Szczeklika 2015. Podręcznik chorób wewnętrznych 2015.* MP Wydawnictwo. Kraków 2015, wyd.7
- Takahashi 2009** Takahashi, T. 2009. A case of lamivudine-sensitive de novo acute hepatitis B induced by rituximab with the CHOP regimen for diffuse large B cell lymphoma. *Hepatology International* 3:316-322.
- Tonziello 2013** Tonziello, G. 2013. Transient reactivation of occult hepatitis B virus infection despite lamivudine prophylaxis in a patient treated for non-Hodgkin lymphoma. *Infection* 41:225-229.
- Tsianos 2009** Tsianos, E. V. 2009. Splenic marginal zone lymphoma in a patient with chronic hepatitis B. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 18:511-512.
- Tsutsumi 2004a** Tsutsumi, Y. 2004. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of Hematology* 83:58-60.
- Tsutsumi 2004b** Tsutsumi, Y., T. Kawamura, S. Saitoh, M. Yamada, S. Obara, T. Miura, H. Kanamori, J. Tanaka, M. Asaka, M. Imamura, and N. Masauzi. 2004. Hepatitis B virus reactivation in a case of non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy and rituximab: necessity of prophylaxis for hepatitis B virus reactivation in rituximab therapy. *Leuk. Lymphoma* 45:627-629.
- Tsutsumi 2009** Tsutsumi, Y. 2009. Analysis of reactivation of hepatitis B virus in the treatment of B cell non-Hodgkin's lymphoma in Hokkaido. *Annals of Hematology* 88:375-377.
- Tsutsumi 2009** Tsutsumi, Y. 2009. Analysis of reactivation of hepatitis B virus in the treatment of B cell non-Hodgkin's lymphoma in Hokkaido. *Annals of Hematology* 88:375-377.
- Ueda 2009** Ueda, Y. 2009. Effective treatment for de novo hepatitis B with nucleotide analogue in patients with hematological malignancies. *American Journal of Hematology* 84:315-316.
- Vassiliadis 2004** Vassiliadis, T. 2004. Prevention of hepatitis B reactivation with lamivudine in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies treated with chemotherapy. *Annals of Gastroenterology* 17:280-287.
- Vigano 2015** Viganò M., G. Grossi, E. Borsotti, M. Cappelletti, M. Goldaniga, L. Farina, M. Rumi, P. Corradini, L. Baldini, M. Colombo, P. Lampertico. 2015. Lamivudine prophylaxis prevents hepatitis b reactivation in hbsag-negative/anti-hbc-positive patients undergoing rituximab-based chemotherapy for non-hodgkin's b cell lymphoma. *Abstracts / Digestive and Liver Disease* 47S. e43–e66
- Vizzini 2011** Vizzini, G. 2011. Lamivudine monoprophyllaxis for de novo HBV infection in HBsAg-negative recipients with HBcAb-positive liver grafts. *Clinical Transplantation* 25:E77-E81.
- Wang 2013** Wang, Y. H., L. Fan, L. Wang, R. Zhang, J. Xu, C. Fang, J. Y. Li, and W. Xu. 2013. Efficacy of prophylactic lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. *Support. Care Cancer* 21:1265-1271.
- Wasmuth 2008** Wasmuth, J. C., H. P. Fischer, T. Sauerbruch, and F. L. Dumoulin. 2008. Fatal acute liver failure due to reactivation of hepatitis B following treatment with fludarabine/cyclophosphamide/rituximab for low grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur. J. Med. Res.* 13:483-486.
- Westhoff 2003** Westhoff, T. H. 2003. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 102:1930.
- Win 2013** Win, L. L., J. Powis, H. Shah, J. J. Feld, and D. K. Wong. 2013. Death from Liver Failure despite Lamivudine Prophylaxis during R-CHOP Chemotherapy due to Rapid Emergence M204 Mutations. *Case Reports Hepatol.* 2013:454897.
- Wu 2006** Wu LW, He XS, Zhu XF, et al. Application of hepatitis B immunoglobulin in prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Trop Med* 2006; 7: 788.

- 
- Wu 2013** Wu, C. 2013. A case of hepatitis B reactivation in an anti-HBs positive, anti-HBc positive non-Hodgkin's lymphoma patient. *Virologica Sinica* 28:49-52.
- Xi 2013** Xi, Z. F. 2013. De novo hepatitis B virus infection from anti-HBc-positive donors in pediatric living donor liver transplantation. *Journal of Digestive Diseases* 14:439-445.
- Yamagata 2007** Yamagata, M. 2007. Fulminant B hepatitis in a surface antigen and hepatitis B DNA-negative patient with diffuse large B-cell lymphoma after CHOP chemotherapy plus rituximab. *Leukemia and Lymphoma* 48:431-433.
- Yang 2008** Yang, S.-H. 2008. Reactivation of hepatitis B virus during rituximab treatment of a patient with follicular lymphoma. *Annals of Hematology* 87:325-327.
- Yaprak 2010** Yaprak, O., M. Dayangac, D. Balci, T. Demirbas, Y. Yuzer, and Y. Tokat. 2010. Use of livers from hepatitis B core antibody positive donors in living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 57:1268-1271.
- Yeo 2009** Yeo W, Chan TC, Leung NWY, 2009. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *Journal of Clinical Oncology* 27:605-11.
- Zell 2005** Zell, J. A. 2005. Precore mutant hepatitis B reactivation after treatment with CHOP-rituximab. *Anti-Cancer Drugs* 16:83-85.
- Zhang 2013** Zhang, Y., S. Kang, W. Fang, X. Wu, and W. Liang. 2013. Network meta-analysis on prophylactic regimens against recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2:297-303.
- Zheng 2006** Zheng SS, Chen YM, Liang TB, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin prophylaxis. *Liver Transpl* 2006; 12: 253.
- Zhu 2003** Zhu JP, Li L, Zhang TL, et al. Intramuscular low-dosage hepatitis B immunoglobulin combine with lamivudine for prophylaxis against hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Clin Med Pract* 2003; 7: 239.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Glaxo Group Ltd).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Glaxo Group Ltd o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Glaxo Group Ltd