

Nazwa programu:

LECZENIE PRZEWLEKŁEGO WZW TYPU B

ICD - 10 B 18.1 - przewlekłe zapalenie wątroby typu B

Dziedzina medycyny: Choroby zakaźne

I. Cel programu:

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

II. Opis problemu medycznego:

WZW typu B

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

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

U 8-20% osób po 5 latach trwania przewlekłego zakażenia HBV rozwija się marskość wątroby. Ponadto wszyscy zakażeni HBV są narażeni na wysokie ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego, zarówno ci z marskością wątroby (2,2% chorych rocznie w marskości wyrównanej, do 10 % w nie wyrównanej), jak i bez marskości (0,1% rocznie). Nowotwór ten częściej występuje u chorych powyżej 45 roku życia. Ogółem poważne powikłania (marskość, niewydolność wątroby, rak wątrobowokomórkowy) rozwijają się u 15-40% przewlekle zakażonych HBV. W ciągu 5 lat umiera 14-20% chorych z wyrównaną, a z nie wyrównaną marskością wątroby nawet 80%.

Epidemiologia:

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

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

III. Opis programu

A. Substancje czynne finansowane w ramach programu: Leczenie przewlekłego WZW B:

1. Interferony:

1) interferon pegylowany alfa-2a:

- roztwór do wstrzykiwań: 135µg/0,5ml oraz 180µg/0,5ml;

Opis działania leku:

Pegylowana postać rekombinowanego interferonu alfa powstaje przez sprzężenie cząsteczki interferonu alfa z cząsteczką PEG (w zależności od preparatu z glikolem monometoksypolietylenowym lub glikolem bis-metoksypolietylenowym). Dodanie cząsteczki PEG do cząsteczki interferonu alfa zmienia jego właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne powodując między innymi wydłużenie końcowego okresu półtrwania do 60-80 godzin, podczas gdy dla standardowego interferonu wynosi około 3-4 godzin. Natomiast właściwości przeciwwirusowe i antyproliferacyjne są typowe dla rekombinowanego interferonu alfa.

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

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

2) interferon rekombinowany alfa-2a:

- a) ampulko-strzykawki zawierające 3 mln j.m./0,5 ml,
- b) ampulko-strzykawki zawierające 6 mln j.m./0,5 ml,
- c) ampulko-strzykawki zawierające 9 mln j.m./0,5 ml;

Opis działania leku

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

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

3) interferon rekombinowany alfa-2b

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

Opis działania leku

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

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

4) naturalny interferon leukocytarny:

- a) ampułki po 3 000 000 j.m.,
- b) ampułki po 6 000 000 j.m.

Opis działania leku

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

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

2. Analogi nukleozydowe lub nukleotydowe:

1) lamiwudyna

- tabletki po 100 mg

Opis działania leku

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

2) entekawir:

a) tabletki po 0,5 mg

b) tabletki po 1,0 mg

Opis działania leku

Entekawir jest analogiem nukleozydu guanozyny, ulega fosforylacji do aktywnej postaci trifosforanu (TP). Przez konkurowanie z naturalnym substratem – trifosforanem deoksyguanozyny, entekawir-TP hamuje trzy aktywności polimerazy wirusowej: inicjację polimerazy HBV, odwrotną transkrypcję ujemnej nici DNA z pregenomowego RNA i syntezę dodatniej nici DNA HBV. W tym mechanizmie Entekawir hamuje syntezę DNA wirusowego, a tym samym replikację wirusa.

3) adefowir

- tabletki po 10,0 mg

Opis działania leku

Dipiwoksyl adefowiru jest prekursorem leku, który ulega transformacji do adefowiru. Adefowir jest nukleotydowo-fosfonianowym analogiem monofosforanu adenozy. W komórkach pod wpływem enzymów jest przekształcany w dwufosfonian adefowiru, który hamuje wybiórczo działanie polimerazy DNA wirusa HBV w stężeniach wielokrotnie niższych niż stężenia niezbędne do zahamowania ludzkich polimeraz DNA. W tym mechanizmie Adefowir hamuje syntezę DNA wirusowego, a tym samym replikację wirusa.

B. Kryteria do programu,

1. Kryteria Kwalifikacji

1.1. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy w wieku powyżej 3 lat, chorzy na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, charakteryzujący się obecnością HBV DNA w surowicy oraz antygeny HBs przez czas dłuższy niż 6 miesięcy oraz spełniający dwa spośród trzech poniższych kryteriów:

- 1) poziom wirerii HBV DNA powyżej 2 000 IU/mL dla osób HBe (-) i powyżej 20 000 IU/mL dla osób HBe(+);
- 2) aktywność AlAT przekraczająca górną granicę normy w co najmniej trzech oznaczeniach wykonanych w okresie nie krótszym niż trzy miesiące i nie dłuższym niż 12 miesięcy;
- 3) zmiany histologiczne w wątrobie potwierdzające rozpoznanie przewlekłego zapalenia wątroby; w uzasadnionych przypadkach w ocenie stopnia nasilenia włóknienia wątrobowego można uwzględniać nieinwazyjne metody badania o potwierdzonej naukowo wiarygodności diagnostycznej:
 - a) badanie elastograficzne, fibroscan,
 - b) badanie metodą fibrotest.

1.2. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy z marskością wątroby oraz z wykrywalnym HBV DNA niezależnie od poziomu transaminaz (świadczeniobiorcy z niewyrównaną marskością wątroby są leczeni w trybie pilnym, z zastrzeżeniem ust. 4 pkt 1).

1.3. Do programu są kwalifikowani świadczeniobiorcy oczekujący na przeszczep narządowy niezależnie od poziomu wirerii HBV DNA i stwierdzonego poziomu aktywności AlAT.

2. U świadczeniobiorców w wieku od 3 do 18 lat stosuje się wyłącznie interferon rekombinowany alfa- 2b.

3. Lekiem pierwszego rzutu w terapii pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B dotychczas nieleczonych są interferony stosowane w monoterapii, o ile nie ma przeciwwskazań do ich podania. Preferowanym interferonem ze względu na wyniki leczenia jest interferon pegylowany alfa-2a, a pozostałe interferony bierze się pod uwagę tylko w szczególnych sytuacjach, podanych w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.

4. Choroby lub stany wykluczające stosowanie interferonów:

- 1) niewyrównana marskość wątroby;
- 2) ciężka współistniejąca choroba serca, w tym niewydolność krążenia, niestabilna choroba wieńcowa;
- 3) niewyrównana cukrzyca insulinozależna;
- 4) choroby o podłożu autoimmunologicznym, z wyłączeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby typu II (anty-LKM -1);
- 5) niewyrównana nadczynność tarczycy;
- 6) retinopatia (po konsultacji okulistycznej);
- 7) padaczka (po konsultacji neurologicznej);
- 8) czynne uzależnienie od alkoholu lub środków odurzających;
- 9) ciąża lub karmienie piersią;
- 10) czynna psychoza, depresja (po konsultacji psychiatrycznej);
- 11) choroba nowotworowa czynna lub z dużym ryzykiem wznowy (po konsultacji onkologicznej, hematologicznej lub hematologicznej);
- 12) inne przeciwwskazania do stosowania poszczególnych rodzajów interferonu określone w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.

5. Kryteria wyłączenia z leczenia interferonem:

- 1) brak odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia definiowanej jako zmniejszenie poziomu wirerii HBV DNA o co najmniej 1 log₁₀;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości lub nietolerancji na substancję czynną lub pomocniczą;
- 3) choroby lub stany wymienione w ust. 4 ujawnione w trakcie leczenia interferonem.

6. W przypadkach niemożności zastosowania interferonów lub ich nieskuteczności należy rozważyć stosowanie analogów nukleozydowych lub nukleotydowych.

6.1. U pacjentów HBeAg (-) leczenie należy rozpocząć od lamiwudyny, a u osób HBeAg (+) leczenie należy rozpocząć od innego analogu nukleozydowego lub nukleotydowego stosowanego w monoterapii.

W ramach programu stosuje się następujące analogi nukleozydowe lub nukleotydowe:

- 1) entekawir lub adefowir – u pacjentów HBeAg (+) oraz HBeAg (-);
- 2) lamiwudynę - u pacjentów HBeAg (-).

6.2. Po pierwszych 12 tygodniach leczenia analogami nukleozydowymi lub nukleotydowymi należy ocenić ich skuteczność. Dla kontynuacji leczenia określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym konieczne jest obniżenie początkowych wartości wirerii HBV DNA co najmniej o 1 log₁₀.

6.3. W uzasadnionych przypadkach leczenie określonym analogiem nukleozydowym lub nukleotydowym może być kontynuowane do 24 tygodnia, do ponownej oceny skuteczności, zgodnie z ust. 6.4.

W innych przypadkach należy zmienić lek po uzyskaniu wyniku lekooporności i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia.

6.4. Po 24 tygodniach terapii należy ponownie ocenić jej skuteczność poprzez ilościowe oznaczenie poziomu wirerii HBV DNA. W wypadku niewykrywalnego HBV DNA leczenie należy kontynuować do osiągnięcia punktu końcowego leczenia. W innym wypadku należy zmienić lek po uzyskaniu wyniku wiogramu i sprawdzeniu adherencji pacjenta do leczenia.

6.5. U świadczeniobiorców HBeAg (-), uprzednio nieleczonych, poddanych terapii lamiwudyną, u których stwierdza się spadek wirerii HBV DNA w 24 tygodniu powyżej 1 log₁₀ można kontynuować podawanie leku do osiągnięcia niewykrywalnego HBV DNA w 48 tygodniu.

7. W przypadku wyczerpania opcji terapeutycznych i nieuzyskania nieoznaczalnej wirerii HBV DNA, zwłaszcza u pacjentów z marskością wątroby, w przypadkach uzasadnionych, należy rozważyć leczenie równocześnie dwoma analogami nukleozydowymi albo interferonem, z zastrzeżeniem ust. 4 pkt 1. Wniosek na taki sposób leczenia powinien być pozytywnie zaopiniowany przez konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie chorób zakaźnych i zaakceptowany przez konsultanta krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych.

8. Określenie czasu leczenia w programie.

8.1. Leczenie można zakończyć u osób leczonych dłużej niż rok, po stwierdzeniu:

1) serokonwersji w układzie „s” lub

2) dwukrotnie ujemnych wyników oznaczenia HBV DNA wykonanych w odstępach co najmniej 3 miesięcy.

Badania wykonuje się w medycznym laboratorium diagnostycznym posiadającym odpowiedni certyfikat jakości.

8.2. W przypadku pacjentów z marskością wątroby i po przeszczepach narządowych terapię należy stosować bez ograniczeń czasowych.

C. Schemat podawania leku:

1. Interferony:

1) interferon pegylowany alfa-2a:

- roztwór do wstrzykiwań: 135µg/0,5ml oraz 180µg/0,5ml;

2) interferon rekombinowany alfa-2a:

a) ampułko-strzykawki zawierające 3 mln j.m./0,5 ml,

b) ampułko-strzykawki zawierające 6 mln j.m./0,5 ml,

c) ampułko-strzykawki zawierające 9 mln j.m./0,5 ml;

3) interferon rekombinowany alfa-2b

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

4) naturalny interferon leukocytarny:

a) ampułki po 3 000 000 j.m.,

b) ampułki po 6 000 000 j.m.

Interferony dawkuje się zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych. Czas leczenia interferonami nie może przekroczyć 48 tygodni.

2. Analogi nukleozydowe lub nukleotydowe:

1) lamiwudyna

- tabletki po 100 mg - raz dziennie 1 tabletka;

2) entekawir:

a) tabletki po 0,5 mg - raz dziennie 1

tabletki u osób uprzednio nieleczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydowymi,

b) tabletki po 1,0 mg - raz dziennie 1 tabletka u osób uprzednio leczonych analogami nukleozydowymi lub nukleotydowymi;

3) adefowir

- tabletki po 10,0 mg - raz dziennie 1 tabletka.

D. Monitorowanie programu

Na monitorowanie programu składa się:

a) monitorowanie leczenia.

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

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

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

c) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze WZW (SMPT-WZW) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez oddziały wojewódzkie NFZ na bieżąco.

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

Świadczenie jest realizowane w ośrodkach udzielających świadczeń z zakresu chorób zakaźnych lub transplantologii, zapewniających świadczeniobiorcom dostęp do niezbędnych badań oraz specjalistycznej opieki lekarskiej i pielęgniarstwa, a także udzielanie świadczeń w następujących trybach:

- 1) ambulatoryjnym lub
- 2) jednodniowym, lub
- 3) hospitalizacji

Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia prowadzi rejestr SMPTWZW dostępny za pomocą aplikacji internetowej.

Załącznik nr 1 do programu

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

1. Badania przy kwalifikacji do leczenia interferonem:

- 1) poziom wiremii HBV DNA;
- 2) oznaczenie antygenu HBs;
- 3) oznaczenie antygenu HBe;
- 4) oznaczenie przeciwciał anti-HBe;
- 5) oznaczenie przeciwciał anti-HCV;
- 6) oznaczenie przeciwciał anti-HIV;
- 7) morfologia krwi;
- 8) oznaczenie poziomu AlAT;
- 9) proteinogram;
- 10) oznaczenie poziomu glukozy;
- 11) czas lub wskaźnik protrombinowy;
- 12) oznaczenie autoprzeciwciał;
- 13) oznaczenie poziomu TSH;
- 14) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3;
- 15) oznaczenie stężenia mocznika i kreatyniny;
- 16) USG jamy brzusznej;
- 17) biopsja wątroby – w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji;
- 18) próba ciążowa u kobiet w wieku rozrodczym.

2. Monitorowanie leczenia interferonem:

- 1) w dniu rozpoczęcia terapii:
 - a) morfologia krwi,
 - b) oznaczenie poziomu AlAT,
 - c) czas lub wskaźnik protrombinowy,
 - d) oznaczenie stężenia kreatyniny,
 - e) oznaczenie poziomu AFP;

- 2) w 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 tygodniu:
 - a) morfologia krwi,
 - b) oznaczenie poziomu AlAT;

- 3) w 4, 12, 24, 48 tygodniu - oznaczenie stężenia kreatyniny;

- 4) w 12 tygodniu:
 - a) poziom wirerii HBV DNA,
 - b) oznaczenie antygenu HBsAg;

- 5) w 24, 48 tygodniu:
 - a) oznaczenie antygenu HBsAg,
 - b) oznaczenie antygenu HBeAg,

- c) oznaczenie przeciwciał anty- HBe,
- d) poziom wiremii HBV DNA;

6) w 12, 24, 36, 48 tygodniu:

- a) oznaczenie poziomu TSH,
- b) oznaczenie poziomu fT4 lub fT3;

7) w 48 tygodniu:

- a) proteinogram,
- b) czas lub wskaźnik protrombinowy,
- c) oznaczenie poziomu AFP,
- d) USG jamy brzusznej.

3. Badania przy kwalifikacji do leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydów:

- 1) poziom wiremii HBV DNA;
- 2) oznaczenie antygenu HBe;
- 3) oznaczenie przeciwciał anty-HBe;
- 4) wirogram (lekooporność);
- 5) morfologia krwi;
- 6) oznaczenie poziomu AlAT;
- 7) proteinogram;
- 8) czas lub wskaźnik protrombinowy;

- 9) oznaczenie stężenia kreatyniny;
- 10) USG jamy brzusznej;
- 11) biopsja wątroby – w przypadkach uzasadnionych kryteriami kwalifikacji.

4. Monitorowanie leczenia analogami nukleozydów lub nukleotydów:

- 1) w dniu rozpoczęcia terapii:
 - a) morfologia krwi,
 - b) oznaczenie poziomu AlAT,
 - c) czas lub wskaźnik protrombinowy,
 - d) oznaczenie stężenia kreatyniny,
 - e) oznaczenie poziomu AFP;
- 2) w 4, 12, 24, 48 tygodniu:
 - a) oznaczenie stężenia kreatyniny,
 - b) morfologia krwi,
 - c) oznaczenie poziomu AlAT;
- 3) w 12 tygodniu - poziom wirerii HBV DNA;
- 4) w 24 i następnie co 24 tygodnie:
 - a) oznaczenie antygenu HBsAg,
 - b) oznaczenie antygenu HBeAg,

- c) oznaczenie przeciwciał anty-HBe,
- d) poziom wirerii HBV DNA
- e) oznaczenie lekooporności przy jej podejrzeniu;

5) w 48 tygodniu i następnie co 48 tygodni:

- a) czas lub wskaźnik protrombinowy,
- b) proteinogram,
- c) oznaczenie poziomu AFP,
- d) USG jamy brzusznej.