



**Opinia Prezesa
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
nr 143/2019 z dnia 4 października 2019 r.
o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program profilaktyki
WZW B i C w województwie kujawsko-pomorskim”**

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości pozytywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki WZW B i C w województwie kujawsko-pomorskim” pod warunkiem uwzględnienia poniższych uwag.

Uzasadnienie

Projekt programu polityki zdrowotnej odnosi się do wczesnego wykrywania zakażeń wirusowego zapalenia wątroby typu B i C. Należy zaznaczyć, iż podobny projekt programu był już przedmiotem oceny Agencji i uzyskał wówczas negatywną opinię Prezesa Agencji. W aktualnie opiniowanym projekcie uwzględniono uprzednie uwagi, odnoszące się w głównej mierze do kwestii uwzględniania w kryteriach kwalifikacji jedynie osób z grup ryzyka, na co wskazują wytyczne kliniczne, jak również do pozostałych elementów programu.

Niemniej jednak w celu podniesienia jakości programu należy uwzględnić poniższe uwagi:

- Cele programowe i mierniki efektywności należy przekonstruować zgodnie z uwagami w dalszej części opinii.
- W zakresie planowanych interwencji należy uszczegółowić zapisy dotyczące działań szkoleniowych dla lekarzy i pracodawców.
- Ewaluacja programu również wymaga doprecyzowania, szczególnie w zakresie zaproponowanych wskaźników, dotyczących oceny efektywności planowanych działań.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej z zakresu wykrywania zakażeń WZW B i WZW C. Całkowity budżet przeznaczony na realizację programu wynosi 10 494 709 zł, zaś okres jego realizacji to lata 2019-2022.

Opinia Prezesa Agencji została przygotowana w oparciu o ocenę technologii medycznej proponowanej w ramach programu polityki zdrowotnej zgodnie z kryteriami zawartymi w art. 31a ust. 1 i art. 48 ust. 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373), wraz z oceną założeń projektu programu polityki zdrowotnej, które wspierają efektywność kliniczną i kosztową technologii medycznej planowanej w programie.



Ocena projektu programu polityki zdrowotnej

Znaczenie problemu zdrowotnego

Projekt programu wpisuje się w następujący priorytet zdrowotny: „zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom, w tym przeciwdziałanie skutkom nieprawidłowej antybiotykoterapii”, należący do priorytetów zdrowotnych wymienionych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dn. 27 lutego 2018 r. (Dz.U. 2018 poz. 469).

Problem zdrowotny opisano w sposób poprawny. Przedstawiono dane epidemiologiczne odnoszące się do przedmiotowego problemu zdrowotnego.

Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH), liczba zachorowań na WZW typu B ogółem w Polsce w 2015 roku wyniosła 3 518 przypadków, co stanowi niemal dwukrotny wzrost w stosunku do roku 2005, w którym stwierdzono 1 727 zachorowań. Również wskaźniki zapadalności na WZW typu B na 100 tys. osób w Polsce w ostatnich latach wykazują tendencję wzrostową (2013 r. – 4,00; 2014 r. – 7,18; 2015 r. – 9,15). Należy jednak wskazać, że w przypadku ostrego WZW B, wskaźniki zapadalności na przestrzeni ostatnich 10 lat z roku na rok są coraz niższe (z 1,70/100 tys. w 2005 r. do 0,14/100 tys. w 2015 r.), co wiąże się z wprowadzeniem obowiązkowych szczepień ochronnych.

W Polsce, jak podaje NIZP-PZH, zgodnie z wynikami badania epidemiologicznego przeprowadzonego w ramach projektu „Zapobieganie zakażeniom HCV” (2012-2016), przeciwciała anti-HCV występują u ok. 1% populacji, a liczba osób aktywnie zakażonych (z obecnością we krwi materiału genetycznego wirusa HCV-RNA) wynosi w przybliżeniu 200 000 (0,5%).

W 2017 r. w Polsce zgłoszono 4 012 przypadków WZW C (dane są w trakcie weryfikacji, mogą ulec zmianie). Dla porównania w 2016 r. było to 4 261 zachorowań, w 2015 r. zarejestrowano 4 285 przypadków WZW C, a w 2014 r. odnotowano 3 551 zakażeń. Dla porównania w latach 2009-2012 r. liczba zgłoszonych zachorowań na WZW C wynosiła ok. 2 tys. rocznie. Porównując te liczby z danymi uzyskanymi w ramach badań nad rozpowszechnieniem zakażeń HCV w populacji Polski, można przyjąć, że rocznie wykrywanych jest w Polsce 25 na 1000 zakażeń w populacji naszego kraju. Dlatego szacuje się, że wciąż średnio ok. 125 tys. osób zamieszkujących w Polsce nie jest świadomych, że wirus HCV jest obecny w ich krwi.

Cele i efekty programu

Głównym założeniem programu jest „zwiększenie liczby osób z WZW typu B i C kierowanych do leczenia. Planowaną wartością do osiągnięcia w okresie realizacji programu jest zwiększenie liczby osób kierowanych rocznie do lekarza w programach lekowych w porównaniu do wartości mierzonych przed uruchomieniem programu: WZW typu B o 5% oraz WZW typu C o 10%”. Należy zaznaczyć, że cel główny powinien być wyraźnie zdefiniowany i precyzyjnie (w odniesieniu do planowanego czasu) wytyczony, a jego osiągnięcie powinno stanowić potwierdzenie skuteczności zaplanowanych działań. Powyższy cel został sformułowany w postaci dwóch odrębnych założeń, które w istocie nie odnoszą się do efektu zdrowotnego.

W projekcie zdefiniowano także 5 celów szczegółowych:

- (1) „zwiększenie liczby wykrywanych w roku kalendarzowym WZW B w populacji objętej programem o 50% w porównaniu do wartości mierzonych przed uruchomieniem programu (rok 2018)”,
- (2) „zwiększenie liczby wykrywanych w roku kalendarzowym WZW C w populacji objętej programem o 50% w porównaniu do wartości mierzonych przed uruchomieniem programu (rok 2018)”,
- (3) „uodpornienie czynne w zakresie WZW B 30% uczestników programu, u których nie stwierdzono zakażenia”,
- (4) „wzrost świadomości populacji docelowej w zakresie problemu WZW B i C”,
- (5) „zapewnienie satysfakcji pacjentów w przebiegu badania profilaktycznego.

Dwa pierwsze założenia szczegółowe programu nie odnoszą się do efektu zdrowotnego. Cel 3 został sformułowany w postaci działania, a nie rezultatu, jaki zamierza się osiągnąć w wyniku realizacji programu. Pomiar celu 4 ma odbywać się na podstawie badania ankietowego, nie wskazano jednak szczegółów w tym zakresie. Ostatni cel szczegółowy również stanowi działanie i nie odnosi się do efektu zdrowotnego.

Warto pamiętać, aby cel programu był szczegółowy, mierzalny, osiągalny, istotny i terminowy, a tym samym zgodny z zasadą SMART. W przypadku niektórych celów nie określono planowanych wartości docelowych, które będzie można odnieść do wyników uzyskanych po zakończeniu realizacji programu.

W projekcie zaproponowano 8 mierników efektywności:

- (1) „liczba osób skierowanych do programów lekowych WZW B i WZW C”,
- (2) „odsetek realizacji założonego w programie zwiększenia o 5% osób z WZW typu B kierowanych do leczenia w porównaniu do wartości mierzonych przed uruchomieniem programu”,
- (3) „odsetek realizacji założonego w programie zwiększenia o 10% osób z WZW typu C kierowanych do leczenia w porównaniu do wartości mierzonych przed uruchomieniem programu”,
- (4) „zwiększenie liczby wykrywanych w roku kalendarzowym WZW B w populacji objętej programem o 50% w porównaniu do wartości mierzonych przed uruchomieniem programu (rok 2018 – zachorowalność w województwie kujawsko-pomorskim – 221, wskaźnik 10,63/100 tys. – Polska 8,28/100 tys.)”,
- (5) „zwiększenie liczby wykrywanych w roku kalendarzowym WZW C w populacji objętej programem o 50% w porównaniu do wartości mierzonych przed uruchomieniem programu (rok 2018 – zachorowalność w województwie kujawsko-pomorskim – 251, wskaźnik – 12,07/100 tys.; Polska – 8,93/100 tys.)”,
- (6) „procent zaszczepionych osób p/WZW B objętych programem u których nie stwierdzono zakażenia WZW B”,
- (7) „odsetek osób, które zwiększyły wiedzę związaną z problematyką WZW B i C mierzony w badaniu ankietowym”,
- (8) „uzyskanie odsetka pozytywnych ocen w badaniu satysfakcji pacjenta w ilości nie mniejszej niż: 60% wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniach przesiewowych oraz 60% wszystkich pacjentów uczestniczących w szczepieniach”.

Zgodnie z definicją mierniki efektywności powinny być istotnym odzwierciedleniem zdarzeń lub faktów występujących w danym programie, wyrażonych w odpowiednich jednostkach miary, adekwatnych do postawionych założeń.

Mierniki 4, 5 i 8 zostały sformułowane nieprawidłowo, w postaci celów. Wskaźnik 6 nie spełnia funkcji miernika efektywności, natomiast może być wykorzystany w ramach monitorowania. Pozostałe przedstawione mierniki odnoszą się bezpośrednio do celów programu.

Podsumowując, w aktualnie ocenionym projekcie częściowo uwzględniono uprzednie uwagi dotyczące celów i mierników efektywności. Niemniej jednak nadal wymagają one doprecyzowania i uzupełnienia zgodnie z powyższymi uwagami.

Populacja docelowa

Populację docelową mają stanowić mieszkańcy województwa kujawsko-pomorskiego w wieku aktywności zawodowej, u których nie stwierdzono wcześniej WZW oraz nie byli leczeni wcześniej z powodu WZW, u których stwierdzono czynniki ryzyka zgodne z aktualnymi wytycznymi w przedmiotowym zakresie. Tym samym uwzględniono uprzednią uwagę Prezesa Agencji dotyczącą braku odniesienia się w kryteriach kwalifikacji do kwestii, czy działania zaplanowane w ramach

programu będą skierowane do osób z grup ryzyka. Wiek aktywności zawodowej na potrzeby programu został określony na przedział 20-64 lata. Liczebność adresatów programu oszacowano na 1 327 753 osób, co jest zgodne z danymi GUS za 2017 r.

Zgodnie z treścią projektu, szacunkowa liczba osób mająca zostać objęta działaniami w ramach programu wynosi odpowiednio: w pierwszym etapie (działania edukacyjne) - 265 551 (20% populacji docelowej), w drugim etapie (badanie przesiewowe) - 39 833 (15% z etapu pierwszego), w trzecim etapie (uodpornienie czynne) – 11 950 (30% etapu drugiego). Odnosząc się do uwag z uprzedniej opinii wskazano, że powyższe oszacowania populacji docelowej wynikają z dotychczasowego doświadczenia oraz możliwości finansowych.

W projekcie odniesiono się do kryteriów włączenia i wykluczenia z udziału w programie. Warunki włączenia do programu obejmują: zamieszkanie na terenie województwa kujawsko-pomorskiego oraz wiek (20 - 64 lata) dla działań edukacyjno-informacyjnych. Ponadto stanowią je brak wcześniejszego zdiagnozowania WZW oraz brak wcześniejszego leczenia z powodu WZW dla badań diagnostycznych i szczepień. W ramach kryteriów wykluczenia odniesiono się do kryterium wiekowego (osoby do 20 r.ż. i osoby powyżej 64) i wyłączenia z programu osób, które leczą się z powodu WZW B i C oraz posiadają inne przeciwwskazania określone przez lekarza.

Warto zaznaczyć, że wytyczne są zgodne co do zasadności wykonywania badań w kierunku HBV wśród osób z grup ryzyka (AASLD 2018, ACP/CDC 2017, USPSTF 2014). Podobnie rekomendacje z zakresu HCV wskazują, że badania przesiewowe powinny być skierowane do grup podwyższonego ryzyka (GESA 2018, AASLD/IDCA 2017, CTFPHC 2017, USPSTF 2013, NICE 2013), co zostało uwzględnione w projekcie.

Reasumując, w opiniowanym projekcie uwzględniono uprzednie uwagi dotyczące populacji docelowej i kryteriów kwalifikacji do programu.

Interwencja

W ramach programu zaplanowano następujące interwencje:

- akcja informacyjno-edukacyjna;
- badania diagnostyczne (test HBsAG oraz testy na obecność przeciwciał anty-HCV - CLIA lub ELISA);
- szczepienia p/WZW typu B.

Zgodnie z treścią projektu działania edukacyjne będą prowadzone okresowo, po utworzeniu odpowiedniej liczbowo grupy odbiorców; co najmniej dwa razy w roku, w każdej gminie i mieście na prawach powiatu w województwie kujawsko-pomorskim. W projekcie odniesiono się do zakresu tematycznego akcji edukacyjnej i osób odpowiedzialnych za jej przeprowadzenie. W projekcie zaplanowano przeprowadzenie szkoleń dla lekarzy i pracodawców, jednak nie wskazano szczegółów w tym zakresie, co wymaga uzupełnienia.

Wytyczne NICE 2013 zalecają prowadzenie kampanii edukacyjnych dotyczących wirusowego zapalenia wątroby typu B i C. Kampanie te powinny przedstawiać możliwie jak najbardziej aktualny stan wiedzy zgodny z dowodami naukowymi i zawierać co najmniej informacje dotyczące: głównych dróg zakażeń i transmisji wirusów; korzyści wczesnego wykrycia HCV i wczesnego rozpoczęcia leczenia celem zapobieżenia poważnym schorzeniom (przewlekła choroba wątroby i rak wątroby); potencjalnych przewlekłych zakażeń mogących przebiegać bezobjawowo, zwłaszcza we wczesnych etapach. Zatem zaplanowane działania z zakresu edukacji zdrowotnej są zgodne z ww. wytycznymi. W celu analizy zmiany poziomu wiedzy uczestników warto zastosować pre- i post-testy z zakresu tematycznego edukacji zdrowotnej.

W ramach badań diagnostycznych krwi zaplanowano przeprowadzenie testu HBsAG stosowanego w celu potwierdzenia obecności antygeny powierzchniowego, występującego podczas wirusowego zapalenia wątroby typu B. Projekt zakłada także przeprowadzenie badań diagnostycznych na obecność przeciwciał anty-HCV. Odniesiono się do uprzednich uwag dotyczących badań diagnostycznych i wskazano rodzaj testu, jaki zostanie wykorzystany w programie (CLIA lub ELISA), co

znajduje odzwierciedlenie w aktualnych rekomendacjach (WHO 2017, PGE 2013). W projekcie, zgodnie z uprzednimi uwagami, uszczegółowiono również opis przebiegu interwencji z zakresu diagnostyki.

W ramach programu zaplanowano także przeprowadzenie szczepień przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Odnosząc się do uprzednich uwag, w projekcie doprecyzowano zapisy dotyczące zasad kwalifikacji do szczepień realizowanych w ramach programu. Wskazano, że kwalifikacja przeprowadzona będzie przez lekarza, zastosowany zostanie 3-dawkowy schemat szczepienia (co jest zgodne z odnalezionymi rekomendacjami), a wybór preparatu zostanie dokonany po konsultacji z ekspertami klinicznymi. Wykonywanie szczepień przeciw WZW B u osób, które nie zostały zaszczepione, znajdujących się w grupach ryzyka, znajduje odzwierciedlenie w odnalezionych rekomendacjach (PGE HBV 2018, ACIP 2018, ACP/CDC 2017, NICE 2012).

Reasumując, w projekcie uwzględniono uprzednie uwagi dotyczące sposobu realizacji zaplanowanych działań diagnostycznych oraz akcji szczepień profilaktycznych.

Monitorowanie i ewaluacja

Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji.

Ocena zgłaszalności do programu ma być dokonywana co miesiąc po przez wskazanie liczby osób zakwalifikowanych do udziału w programie polityki zdrowotnej; liczby osób, które nie zostały objęte działaniami programu polityki zdrowotnej z przyczyn zdrowotnych lub z innych powodów (ze wskazaniem tych powodów) oraz liczby osób, które z własnej woli zrezygnowały w trakcie realizacji programu polityki zdrowotnej, co jest działaniem poprawnym.

Natomiast w odniesieniu do oceny jakości świadczeń wskazano, że będzie ona dokonywana przez koordynatora. Zgodnie z uprzednią uwagą w projekcie zaplanowano również przeprowadzenie ankiety satysfakcji.

Ocena efektywności programu ma odbyć się bezpośrednio po jego zakończeniu i będzie dokonana na podstawie określonych wskaźników. że część z przedstawionych wskaźników została sformułowana nieprawidłowo (np. w postaci celów), co wymaga doprecyzowania. Ewaluacja programu powinna opierać się na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, a stanem po jego zakończeniu. Dopiero uzyskana zmiana w zakresie tych wartości i jej wielkość, stanowi o wadze uzyskanego efektu programu. W zakresie ewaluacji należy ustosunkować się do efektów zdrowotnych uzyskanych i utrzymujących się po zakończeniu programu polityki zdrowotnej, m. in. na podstawie wcześniej określonych mierników efektywności odpowiadających celom programu polityki zdrowotnej.

Podsumowując, element programu odnoszący się do monitorowania i ewaluacji programu został uzupełniony na podstawie uprzednich uwag. Niemniej jednak niektóre ze wskaźników ewaluacyjnych wymagają przeformułowania.

Warunki realizacji

Realizator programu zostanie wybrany na podstawie konkursu ofert, co jest zgodne z zapisami ustawowymi. W projekcie określono warunki, które musi spełniać realizator programu.

W ramach projektu zaplanowano kampanię informacyjną. Odniesiono się do sposobu zakończenia udziału w programie.

Koszt całkowity programu określono na kwotę 10 494 709 zł. Koszt procesu kwalifikacyjnego i indywidualnej edukacji pacjenta oszacowano na 100 zł. Koszty pracy osoby prowadzącej wykłady w ramach działań edukacyjnych oszacowany został na 400,00 zł za jedno spotkanie (2x45 minut). Przy założeniu przeprowadzenia dwóch wykładów rocznie w każdej gminie województwa kujawsko-pomorskiego (148 jst), całkowity koszt akcji edukacyjnej wyniesie 355 200 zł (w ciągu 3 lat trwania projektu). Koszty badań diagnostycznych zostały wycenione na 32 zł – badanie HBsAg oraz 41 zł – badanie anty HCV. Koszt szczepienia został określony na 64 zł za dawkę (budżet zakłada 3 dawki na osobę).

łącznie kwalifikacja i edukacja indywidualna została wyceniona na 3 983 300 zł, diagnostyka na 2 907 809 zł, koszt szczepień ma wynieść 2 294 400 zł, koszty działań edukacyjnych – 355 200 zł, a koszty pośrednie, obejmujące również monitorowanie i ewaluację, oszacowano na 954 000 zł.

Reasumując budżet programu został zweryfikowany pod kątem niespójnych zapisów dotyczących wysokości kosztów jednostkowych niektórych interwencji.

Program współfinansowany będzie ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego, budżetu państwa i środków własnych beneficjentów.

Wnioski z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję

Problem zdrowotny

Wirusowe zapalenia wątroby wywoływane są przez wirusy pierwotne lub wtórne hepatotropowe. Do wirusów pierwotnie hepatotropowych należą wirusy zapalenia wątroby typu A, B, C, D, E.

HBV (Hepatitis B Virus) należy do rodziny Hepadnaviridae, zbudowany jest z kolistego DNA o podwójnej nici z niekompletną nicią dodatnią, lipidowej zewnętrznej osłonki (zawiera ona antygen HBsAg), wewnętrznego rdzenia białkowego (w skład wchodzi antygen HBcAg) oraz polimerazy DNA. WZW B może występować w postaci choroby ostrej, jak i przewlekłej. Gdy chory nie wykazuje skutecznej odpowiedzi immunologicznej, może zostać nosicielem HBV do końca swojego życia. Niezależnie od postaci choroby, we krwi, łzach, ślinie, spermie, moczu, kale, mleku kobiecym, płynie maziowym oraz płynie mózgowo-rdzeniowym chorego znajduje się wirus HBV. Ostre zapalenie wątroby może przebiegać objawowo lub bezobjawowo. Ciężkość przebiegu zapalenia objawowego zależy od liczby zakażających wirusów. Przebieg może być bez żółtaczki (często przypadki te pozostają nierozpoznane) lub z żółtaczką. U 10-20% pacjentów hospitalizowanych z powodu WZW B występują powikłania w postaci zespołu typu choroby posurowiczej (ból stawów, wysypka plamisto grudkowa, pokrzywka), guzkowego zapalenia tętnic lub/i błoniastego kłębuszkowego zapalenia nerek.

Najpoważniejszym powikłaniem ostrego WZW B jest piorunujące zapalenie wątroby (HBV jest przyczyną 50% przypadków). Przewlekłe przetrwałe zapalenie wątroby (skąpe objawy chorobowe, może prowadzić do krańcowej niewydolności wątroby) rozwija się u 7% zakażonych HBV lub 75% nosicieli, a postać przewlekła aktywna (częściej występują objawy chorobowe oraz zaostrzenia) rozwija się u dalszych 3% zakażonych. Przewlekłe WZW B prowadzi do marskości wątroby (rozwija się w ciągu 5 lat u 8-20% chorych), istnieje również związek z rakiem wątrobowokomórkowym (zarówno u chorych z marskością wątroby – rozwija się u 2,2% chorych rocznie w marskości wyrównanej do 10% w niewyrównanej – jak i bez marskości (0,1% rocznie)). [1] [2] Podsumowując u 15-40% przewlekłe zakażonych pacjentów rozwiną się poważne powikłania (marskość, niewydolność wątroby, rak wątrobowokomórkowy). Śmiertelność chorych z wyrównaną marskością wątroby w ciągu 5 lat sięga 14-20%, a z niewyrównaną 70 do ponad 80%

Wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C) (ICD-10 B 18.2) jest wywoływane przez wirus HCV (ang. hepatitis C virus), który wpływa na proces apoptozy hepatocytów, a jego białka na procesy onkogenezy. Istnieje sześć głównych genotypów (odmian) wirusa. W Polsce najczęściej spotykanym genotypem wirusa jest genotyp 1 zgodnie z danymi dla lat 2011-2012 przedstawionymi w publikacji Panasiuk 2013 jego obecność stwierdzono u 85,6% ogółu zakażonych, drugi w kolejności rozpowszechnienia jest genotyp 3 – 8,4% zakażonych, natomiast genotypem 4 zakażonych jest 4,7% chorych. Odsetki dla genotypu 2 i 5 były w tych latach na poziomie zerowym. Liczba pacjentów reprezentujących typ mieszany zakażenia była znikoma (1,2%).

Okolo 80% pacjentów z ostrą infekcją wirusem HCV (określa się ją ramą czasu: od momentu zakażenia do sześciu miesięcy) nie demonstrowuje żadnych objawów przedmiotowych. Jeśli takie objawy nawet wystąpią, to z uwagi na swoją niespecyficzność utrudniają i opóźniają rozpoznanie wirusowego zapalenia wątroby typu C.

Alternatywne świadczenia

Obecnie w ramach świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych diagnostyka HCV możliwa jest w ramach Poradni Chorób Zakaźnych po uprzednim skierowaniu od lekarza POZ. Natomiast diagnostyka w kierunku HBV dostępna jest w ramach POZ.

Szczepienia przeciwko WZW B znajdują się w Programie Szczepień Ochronnych, szczepienia przeciwko WZW B są szczepieniami obowiązkowymi dla osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie w związku z przestankami klinicznymi lub epidemiologicznymi. Brak jest szczepionki przeciw HCV.

Ocena technologii medycznej

W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne:

- Polska Grupa Ekspertów HBV – PGE HBV 2018,
- American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD 2018,
- Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP 2018,
- World Health Organization- WHO 2017,
- American College of Physicians/ Centers for Disease Control and Prevention – ACP/CDC 2017,
- Haute Autorité de Santé – HAS 2016,
- The U.S. Preventive Services Task Forces - USPSTF 2013/2014,
- The National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE 2012,
- Polska Grupa Ekspertów HCV – PGE HCV 2018,
- European Association for the Study of the Liver – EASL 2018,
- Gastroenterological Society of Australia – GESA 2018,
- American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America – AASLD/IDSA 2017,
- Canadian Task Force on Preventive Health Care – CTFPHC 2017.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Wytyczne są zgodne co do zasadności wykonywania badań w kierunku HBV wśród osób z grup ryzyka (AASLD 2018, ACP/CDC 2017, USPSTF 2014), do których zalicza się m.in:

- osoby urodzone w rejonach o chorobowości HBV >2%,
- osoby mieszkające, dzielące igły oraz utrzymujące kontakty seksualne z osobami HBsAg-pozytywnymi,
- osoby, które kiedykolwiek przyjmowały dożylnie narkotyki,
- osoby, które miały wielu partnerów seksualnych lub z chorobami przenoszonymi drogą płciową w historii,
- osoby osadzone w zakładach karnych,
- osoby zarażone HIV lub HCV,
- osoby przyjmujące leki cytotoksyczne lub immunosupresyjne,
- osoby z chorobą wątroby o nieznannej etiologii,
- osoby z chronicznie podwyższonym poziomem aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej, o osoby ze zwłóknieniem lub marskością wątroby,
- chorzy na raka wątrobowokomórkowego,
- pacjenci poddawani hemodializom,
- dawcy krwi, plazmy, organów, tkanek lub nasienia,

- osoby po przeszczepach organów (przed i po transplantacji),
- kobiety ciężarne,
- noworodki, których matka była HBsAg-pozytywna i/lub anti-HBc-pozytywna,
- personel medyczny,
- pacjenci szpitali psychiatrycznych.

Jako podstawowe badanie w kierunku zakażenia HBV uznaje się test na obecność HBsAg, łącznie z odpowiednią konsultacją oraz dalszą oceną i opieką. W rekomendacjach wskazuje się również na anty-HBs oraz anti-HBc. Potwierdzony pozytywny wynik badania na HBsAg wskazuje na aktywną infekcję HBV. Infekcja chroniczna potwierdzona jest poprzez brak przeciwciał immunoglobulin M (IgM) dla antygeny anti-HBc lub poprzez obecność, przez okres przynajmniej 6 miesięcy, HBsAg lub HBV DNA (USPSTF 2014).

Zgodnie z rekomendacjami polskimi zakażenia HBV i HCV są obecnie uznawane za najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia HCC, zwłaszcza u chorych z marskością wątroby, którzy są zagrożeni rozwojem HCC nawet po eliminacji zakażenia. Dlatego też u osób zakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B lub C należy koniecznie wykonać badania przesiewowe (USG wątroby co 6 miesięcy) – zwłaszcza u chorych z marskością wątroby (PGE HBV 2018).

Kwalifikacja do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B pacjentów zarówno HBeAg-dodatnich, jak i HBeAg-ujemnych wymaga się wykazania obecności HBsAg przez co najmniej 6 miesięcy oraz spełnienia dwóch spośród trzech poniższych kryteriów ocenianych w tym samym czasie:

- wartość HBV-DNA większa niż 2000 IU/ml,
- aktywność ALT przekraczająca górną granicę normy,
- stwierdzenie zaawansowania choroby wątroby poprzez ocenę histologiczną materiału uzyskanego z wycinka wątroby lub elastografię (PGE HBV 2018).

Obecnie z powodu niskiej dostępności do szybkich testów wykrywających trzy markery wirusowej infekcji HBV, badania przesiewowe w kierunku HBV wykonywane w miejscu opieki nad pacjentem (POCT), nie mogą w żaden sposób zastąpić standardowych badań laboratoryjnych. Badania przesiewowe wykonywane z zastosowaniem serologicznych laboratoryjnych testów pozostają standardem w wykrywaniu infekcji HBV (HAS 2016).

Wirusowe zapalenie wątroby typu C

Podobnie jak w przypadku HBV, odnalezione rekomendacje zgodnie wskazują, że badania przesiewowe powinny być skierowane do grup podwyższonego ryzyka (GESA 2018, AASLD/IDCA 2017, CTFPHC 2017, USPSTF 2013, NICE 2013).

Wśród osób z grup ryzyka, które powinny zostać poddane skryningowi w kierunku HCV wymienia się przede wszystkim:

- osoby przyjmujące narkotyki dożylnie,
- osoby pozbawione wolności,
- osoby posiadające tatuaż lub poddające się kolczykowaniu,
- osoby, które otrzymały transfuzję krwi lub przeszczep organu przed rokiem 1990,
- osoby z zaburzeniami krzepnięcia, które przed 1993 r. leczone były przy pomocy preparatów krwiopochodnych lub osoczowych czynników krzepnięcia,
- osoby, które otrzymywały krew lub produkty krwiopochodne (przed 1992 roku),
- dzieci matek zakażonych HCV,

- partnerzy seksualni osób zakażonych HCV (osoby z grup zwiększonego ryzyka transmisji HCV, np. mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami, osoby z koinfekcją HIV/HCV),
- osoby zakażone HIV, HBV,
- osoby z objawami chorób wątroby,
- osoby, które doznały urazu spowodowanego igłą,
- poddawanie się długotrwałej hemodializie,
- migranci z krajów o wysokiej częstości występowania zakażeń HCV (Egipt, Pakistan, Europa Środkowo-Wschodnia, Afryka oraz Azja),
- ekspozycja personelu medycznego oraz służb bezpieczeństwa publicznego na krew zakażoną HCV (ukłucie, kontakt przez błony śluzowe),

W związku z brakiem efektywności kosztowej nie rekomenduje się prowadzenia skryningu w populacjach ogólnych oraz u osób spoza grupy ryzyka (CTFPHC 2017, USPSTF 2013).

W przypadku gdy wynik pierwszego badania będzie dodatni, należy wykonać badanie potwierdzające. Rekomendowaną metodą potwierdzania zakażenia HCV jest oznaczanie HCV RNA metodą PCR.

W przypadku uzyskania pozytywnego wyniku badania anty-HCV i negatywnego wyniku badania HCV-RNA w PCR, pacjenci powinni być informowani o braku dowodów na obecność aktywnej infekcji HCV w ich organizmie.

Przy czym po zdiagnozowaniu zakażenia HCV pacjent powinien zostać skierowany do specjalisty w celu dalszej konsultacji oraz powinien otrzymać niezbędne informacje na temat stanu zdrowia oraz zalecanego postępowania w ramach profilaktyki wtórnej.

EASL 2018 zaznacza dodatkowo, że strategie badań przesiewowych w kierunku zakażeń HCV powinny opierać się na ocenie lokalnej sytuacji epidemiologicznej w zakresie rozpowszechnienia zakażeń HCV.

Działania edukacyjne w zakresie HBV i HCV:

Specjalistycznymi działaniami edukacyjnymi powinny być objęci wszyscy pracownicy służby zdrowia. Szkolenia powinny być oparte o najnowsze dowody naukowe i osiągnięcia medycyny. Poruszone powinny być co najmniej następujące tematy:

- najnowsze wytyczne i rekomendacje dotyczące wykrywania i diagnostyki, oraz prewencji HCV i HBV,
- przełamywanie barier społecznych i kulturalnych oraz poprawa dostępu do badań i leczenia dla osób ze zwiększonym ryzykiem zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C,
- poprawa postępowania klinicznego i jakości życia osób z rozpoznaniem zakażenia wirusowym zapaleniem wątroby typu B i C.

Edukacja ukierunkowana na podnoszenie świadomości na temat wirusowego zapalenia wątroby typu B i C w populacji ogólnej powinna zawierać co najmniej następujące zagadnienia:

- główne drogi zakażeń i transmisji wirusów,
- szczepienia przeciwko WZW B,
- korzyści wczesnego wykrycia HCV i wczesnego rozpoczęcia leczenia celem zapobieżenia poważnym schorzeniom (przewlekła choroba wątroby i rak wątroby),
- informacje o tym, że potencjalne przewlekłe zakażenia może przebiegać bezobjawowo, zwłaszcza we wczesnych etapach,
- w przypadku HCV podkreśla się zasadność prowadzenia edukacji i interwencji mających na celu redukcję postępu choroby wątroby i przeciwdziałania przenoszenia HCV m.in.: doradzanie niespożywania alkoholu, ocena wystąpienia innych stanów mogących

przyspieszyć zwłóknienie wątroby (w tym zakażenie HBV lub HIV), szczepienia przeciwko WZW A i WZW B, edukacja w zakresie przeciwdziałania przenoszeniu HCV na innych.

Wnioski z oceny skuteczności i bezpieczeństwa:

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono metaanalizę badań odnośnie dokładności testów diagnostycznych w kierunku infekcji HBV z lat 1980-2010. Zgodnie z wynikami, czułość testów opartych na HBsAg w odniesieniu do perfekcyjnego odnośnika wynosi (95% CrI) 94.7% (93.7 – 95.6%), a specyficzność 99.4% (99.2 – 99.6%). Wyniki, w przypadku badania opartego na Anti-HBsAg, kształtowały się następująco: czułość 93.2% (95% CrI: 85.1, 98.5), specyficzność 93.1% (95% CrI: 81.9, 99.9), a w przypadku badania opartego na HBsAg + HBeAg, tak: czułość 95.5% (95% CrI: 88.9%, 99.4%), specyficzność 99.8% (95% CrI: 99.3%, 100%).

Wedle raportu WHO, w części dotyczącej odpowiedzi immunologicznej, skuteczności klinicznej i efektywności szczepionek przeciwko WZW B, skuteczność ochronna szczepienia przeciwko WZW B jest związana nie tylko z indukcją przeciwciał anty-HBs, ale obejmuje również indukcję pamięci limfocytów T. Za wiarygodny marker ochrony przed zakażeniem uważa się stężenie 10 mIU/ml anty-HBs, mierzone 1-3 miesiące po podaniu ostatniej dawki szczepienia podstawowego.

3-dawkowe szczepienie podstawowe wywołuje ochronne stężenie przeciwciał u > 95% zdrowych niemowląt, dzieci i młodzieży. Po 40 roku życia, następuje stopniowy spadek wskaźnika odpowiedzi przeciwciał. Wśród osób, które nie zareagowały na 3-dawkowe szczepienie podstawowe (stężenie anty-HBs > 10 mIU/ml), prawie wszystkie uzyskały odpowiedź immunologiczną po 3 dawkach ponownego szczepienia. Ostatnia metaanaliza badań RTC szczepień przeciwko WZW B podawanych zaraz po urodzeniu wykazała, że zaszczepione noworodki matek zarażonych HBV były 3,5 razy mniej narażone na zakażenie wirusem (RR 0.28; 95% CI, 0.20–0.40). Szczepionka jest także skuteczna w zmniejszaniu częstotliwości występowania raka wątrobokomórkowego, jak i umieralności z jego powodu.

Opóźnianie podania dawki szczepionki zaraz po urodzeniu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia HBV. Jedno z badań wykazało, że ryzyko zakażenia HBV u noworodków matek HBsAg-dodatnich znacznie wzrosło, gdy pierwszą dawkę szczepionki przeciwko WZW B podano po 7 dniach po urodzeniu, w porównaniu do tych noworodków, które zaszczepiono w ciągu 1-3 dni po urodzeniu (OR 8.6).

Według The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) do potencjalnych szkód badań przesiewowych w kierunku WZW B zaliczyć można etykietowanie przebadanych osób, jednak są ograniczone dowody określające wagę tych szkód. USPSTF podsumowało, że potencjalne szkody wynikające ze screeningu WZW B w ogólnej populacji prawdopodobnie przewyższają potencjalne zyski.

W przypadku WZW C w przeglądzie piśmiennictwa wykonanym przez ekspertów USPSTF odnaleziono 5 słabej jakości badań sugerujących, że przeprowadzenie skriningu w populacji ogólnej powodować może potencjalnie negatywne oddziaływania psychologiczne oraz negatywne skutki społeczne, w tym stygmatyzację. Autorzy zaznaczyli jednak, że interpretacja wyników jest niezmiernie trudna z powodu niewielkiej ilości osób w badanych populacjach oraz niezbyt dobrej jakości włączonych prac (np. brak grup porównawczych, które nie zostały poddane skrinigowi).

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, opiniuję, jak na wstępie.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem raportu nr OT.441.139.2019 „Program profilaktyki WZW B i C w województwie kujawsko-pomorskim” realizowany przez: Województwo Kujawsko-Pomorskie, Warszawa, wrzesień 2019, Aneksów do raportów szczegółowych: „Profilaktyka i wykrywanie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B – wspólne podstawy oceny” z maja 2013 r. oraz „Programy profilaktyki zakażeń HCV – wspólne podstawy oceny” z lipca 2014 r. oraz Opinii Rady Przejrzystości nr 309/2019 z dnia 30 września 2019 roku o projekcie programu „Program profilaktyki WZW B i C w województwie kujawsko-pomorskim”.