



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Profilaktyka przewlekłych zakażeń HCV i HBV u osób dorosłych

Raport w sprawie zalecanych technologii medycznych,
działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej
oraz warunków realizacji tych programów

(art. 48aa ust. 1 Ustawy)

Raport nr: OT.423.4.2019

Warszawa, luty 2020

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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Streszczenie

Problem decyzyjny

Agencja do dnia 26.02.2020 roku, zgodnie z trybem określonym w Ustawie o świadczeniach, wydała 6 opinii dotyczących PPZ z przedmiotowego zakresu, w tym: 1 opinie pozytywną, 3 opinie warunkowo-pozytywne oraz 2 negatywne. 2 nadesłane przez JST programy zostały zakończone inaczej niż opinią prezesa. W 4 PPZ główną interwencję stanowiły badania przesiewowe nakierowane na HBV i HCV poprzez wykrycie przeciwciał anti-HCV we krwi oraz identyfikację czynnika HBsAg. Realizowano również działania edukacyjne, a także prowadzono szkolenia dla personelu medycznego i niemedycznego (zawody w których występuje wysokie ryzyko infekcji HCV i HBV).

Podsumowanie problemu zdrowotnego

Zakażenie HBV może przybierać różne postacie – od ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B), poprzez stan nieaktywnego nosicielstwa, w którym zwykle, lecz nie zawsze, stwierdza się obecność HBsAg, aż po przewlekłe WZW typu B, które może prowadzić do marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (hepatocellular carcinoma – HCC). Ryzyko wystąpienia marskości wątroby w pięcioletnim okresie, u nieleczonych chorych z przewlekłym WZW typu B (PWZW typu B), wynosi 8–20%, a dekomensacji u chorych z marskością w kolejnych 5 latach – 20%. U 95% chorych z PWZW typu B zakażenie przebiega bez obecności antygenu HBe (HBeAg), co ma znaczenie przy ustalaniu rokowania, kwalifikacji do leczenia i wyborze optymalnej terapii. Pewne znaczenie przy wyborze terapii może mieć również genotyp HBV. Spośród 10 znanych genotypów dominujący w Polsce jest genotyp A stwierdzany u 67% zakażonych, a na drugim miejscu znajduje się genotyp D wykrywany u 20% (PGE HBV 2018).

Choroby, których czynnikiem etiologicznym jest wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), są rzadko rozpoznawane na podstawie obrazu klinicznego, gdyż zwykle przebiegają przez wiele lat bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W konsekwencji rozpoznanie jest często poprzedzone przypadkowym wykryciem wykładników laboratoryjnych zakażenia HCV. Podstawowym problemem jest identyfikacja osób zakażonych, ocena zaawansowania choroby wątroby oraz potrzeb terapeutycznych. W Polsce przeważa genotyp 1b (82%), a inne genotypy to: genotyp 3 (11,3%), 4 (3,5%) i 1a (3,2%). Zakażenia genotypami 2, 5 i 6 mogą być rozpoznawane sporadycznie. Uważa się, że do 40% ostrych zakażeń ustępuje samoistnie, a u pozostałych osób przewlekłe zakażenie HCV pojawia się po wielu latach, zazwyczaj na etapie zaawansowanych zmian w wątrobie. U ok. 20% przewlekłe zakażonych tym wirusem wystąpi marskość tego narządu lub rak wątrobowokomórkowy. Zakażenie HCV wywołuje liczne zespoły pozawątrobowe, w tym najczęściej krioglobulinemię mieszaną (w większości przypadków przebiegającą bezobjawowo) oraz chłoniaki nieziarnicze z limfocytów B (B-NHL).

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 (NIZP-PZH 2016).

W 2017 r. w Polsce zgłoszono 4 012 przypadków WZW C. Dla porównania w 2016 r. było to 4 261 zachorowań, w 2015 r. zarejestrowano 4 285 przypadków, a w 2014 r. odnotowano 3 551 zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C. Dla porównania w latach 2009-2012 r. liczba zgłoszonych zachorowań na WZW C wynosiła ok. 2000 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 25/1000 zakażeń w populacji ogólnej. Dlatego szacuje się, że wciąż średnio ok. 125 000 osób nie jest świadomych, że wirus HCV jest obecny w ich krwi (GIS 2018).

Wśród badań nakierowanych na zdiagnozowanie HCV wyróżnia się: oznaczenie przeciwciał anti-HCV we krwi oraz oznaczenie obecności we krwi HCV-RNA. W przypadku HBV dostępne opcje diagnostyczne obejmują: serologiczne rozpoznanie obecności antygenów wirusa (HBsAg); oznaczenie obecności przeciwciał anti-HBV oraz serologiczne rozpoznanie obecności antygenów wirusa. Wszystkie z ww. metod diagnostycznych realizowane są w ramach świadczeń gwarantowanych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Podsumowanie rekomendacji

Do analizy włączono 13 najaktualniejszych rekomendacji/wytycznych. Wśród nich znalazły się również rekomendacje Polskie Grupy Ekspertów HCV i HBV opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Hepatologiczne.

Wszystkie uwzględnione rekomendacje podkreślają istotę prowadzenia badań przesiewowych zarówno w kierunku HCV (PGE HCV 2019; AASLD/IDSA 2019; EASL 2018; GESA 2018; WHO 2017; USPSTF 2013) jak i HBV (PGE HBV 2018; AASLD 2018; ACP/CDC 2017; WHO 2017; HAS 2016; USPSTF 2014; NICE 2012; USPSTF 2019).

Badania przesiewowe w kierunku HCV należy prowadzić przy wykorzystaniu oznaczenia przeciwciał anti-HCV we krwi (PGE HCV 2019; EASL 2018; GESA 2018; WHO 2017; USPSTF 2013). W przypadku HBV 8 rekomendacji wskazuje serologiczne rozpoznanie obecności antygenów wirusa (HBsAg) jako docelowego narzędzia w realizacji badań przesiewowych (PGE HBV 2018; USPSTF 2019; AASLD 2018; ACP/CDC 2017; WHO 2017; USPSTF 2014; NICE 2012).

W 5 rekomendacjach wskazuje się na potrzebę prowadzenia jednorazowych badań przesiewowych z wykorzystaniem ww. metod diagnostycznych wraz z zastosowaniem testów potwierdzających obecność przewlekłego zakażenia HCV i/lub HBV (WHO 2017; HAS 2016; EASL 2018; GESA 2018; NICE 2012).

Badaniami przesiewowymi w kierunku HCV i HBV powinny być objęte wszystkie osoby należące do populacji wysokiego ryzyka wystąpienia zakażenia tymi wirusami w tym: osoby przyjmujące dożylnie narkotyki; osoby pozbawione wolności; osoby posiadające tatuaż lub piercing; osoby które zostały poddane zabiegom transfuzji krwi lub przeszczepu organów przed rokiem 1990; partnerzy seksualni osób z przebyłym lub obecnym zakażeniem HCV; osoby zakażone HIV lub HBV; osoby z objawami chorób wątroby; osoby, które doznały urazu spowodowanego igłą chirurgiczną zanieczyszczoną krwią innej osoby; migranci z krajów o wysokiej częstości występowania zakażeń oraz dzieci matek zakażonych wirusowym zapaleniem wątroby (PGE HCV 2019; GESA 2018; AASLD/IDSA 2019; USPSTF 2014; HAS 2016; ACP/CDC 2017; AASLD 2018; PGE HBV 2018).

W 5 rekomendacjach wskazuje się na potrzebę prowadzenia działań informacyjno-edukacyjnych i/lub poradnictwa poekspozycyjnego w połączeniu z badaniami przesiewowymi (ACP/CDC 2017; HAS 2016; NICE 2012; PGE HCV 2019; AASLD/IDSA 2019).

Podsumowanie dowodów skuteczności klinicznej

Wyniki odnalezionych metaanaliz (Vasquez 2019; Tang 2017; Muzembo 2017; Aspinall 2015; Lange 2017) wskazują na wysoką czułość oraz swoistość badań przesiewowych przy wykorzystaniu oznaczenia przeciwciał anti-HCV we krwi (czułość 0,96 95% CI[0,95-0,97]) (swoistość 0,99 95% CI[0,99-0,99]) (Vasquez 2019). Wszystkie wyniki były istotne statystycznie. Autorzy metaanaliz Muzembo 2017 oraz Vasquez 2019 oszacowali również wskaźniki wiarygodności dodatniej i ujemnej dla testów przesiewowych na wykrycie obecności przeciwciał anti-HCV. W przypadku metaanalizy Muzembo 2017 dodatni wskaźnik wiarygodności oszacowano na poziomie 260,51 (95% CI[64,74-1048,22]), który potwierdza wiarygodność pozytywnego wyniku testu. Natomiast ujemny wskaźnik wiarygodności wyniósł 0,02 (95% CI[0,01-0,05]), co świadczy o stosunkowo niskiej tendencji do podważania wyniku otrzymanego testu. Natomiast w przypadku metaanalizy Vasquez 2019 określono dodatni wskaźnik wiarygodności na poziomie 105 (95% CI[53,87-204,66]), a ujemny na poziomie 0,04 (95% CI[0,03-0,07]). W ramach tych samych metaanaliz określono diagnostyczny iloraz szans dla testów w kierunku HCV. W przypadku najnowszej metaanalizy DOR (*Diagnostic Odds Ratio*) został oszacowany na poziomie 2692,99 (95% CI[1292,12-5612,61]) co świadczy o wysokiej skuteczności testu w poprawnej identyfikacji osób z HCV (Vasquez 2019).

W metaanalizie Aspinall 2015 określono ryzyko względne dla wykrycia zakażenia HCV, w porównaniu do standardowego postępowania. Stosowanie testów przesiewowych zapewnia lepszą wykrywalność przewlekłych zakażeń HCV w stosunku do standardowego postępowania, które obejmowało brak prowadzenia działań przesiewowych (RR 1,30 95% CI[1,29-2,21]).

Wyniki odnalezionych metaanaliz (Amini 2017; Lange 2017) w zakresie HBV również wskazują na wysoką czułość i swoistość badań przesiewowych przy wykorzystaniu serologicznego rozpoznania obecności antygenów wirusa (HBsAg) (czułość 0,99 95% CI[0,95-1,00]) (swoistość 1,00 (95% CI[0,99-1,00])) (Lange 2017). W przypadku metaanalizy Amini 2017 określono także wskaźniki wiarygodności dodatniej i ujemnej dla testów przesiewowych HBV. Dodatni wskaźnik wiarygodności oszacowano na poziomie 46,8 (95% CI[12,9-170,0]), ujemny wskaźnik wiarygodności natomiast wyniósł 0,04 (95% CI 0,01-0,13]). Wyniki otrzymane z powyższych metaanaliz świadczą za wysoką zdolności testu do poprawnej identyfikacji osób z przewlekłym HCV.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną metaanalizę odnoszącą się do skuteczności działań edukacyjnych. Wyniki metaanalizy świadczą o skuteczności prowadzenia działań informacyjno-edukacyjnych w populacji ogólnej. W przypadku zastosowania pojedynczej interwencji edukacyjnej przez personel medyczny dochodzi do zwieszenia szansy na udział pacjenta w badaniach diagnostycznych w kierunku zarówno HCV (RR 3,70 95% CI[1,81-7,57]) jak i HBV (RR 2,68 (95% CI[1,82-3,93]) (Zhuo 2016).

Podsumowanie dowodów w zakresie bezpieczeństwa

W wyniku prac analitycznych nie odnaleziono żadnych metaanaliz oraz przeglądów systematycznych, które odnosiłyby się do potencjalnych działań niepożądanych związanych z prowadzeniem przesiewu w kierunku HCV i HBV. Autorzy rekomendacji natomiast wskazują na potencjalne szkody wynikające z prowadzenia badań przesiewowych. Prowadzenie badań skryningowych w kierunku HCV i HBV może prowadzić do zwiększenia poziomu stresu u pacjentów z fałszywie pozytywnym wynikiem testu oraz do pojawienia się poczucia wstydu i przygnębienia na skutek potwierdzonej obecności zakażenia. Rekomendacja USPSTF 2013 wskazuje także na możliwe występowanie powiązanego ze skryningiem w kierunku HCV lęku, etykietowania pacjenta przez personel medyczny oraz ogólnego poczucia stygmatyzacji społecznej. Odnalezione dowody wtórne świadczą o bezpieczeństwie rekomendowanych interwencji.

Niniejsze opracowanie stanowi wyjściową wersję Raportu.

Zastosowane skróty:

| | |
|---------------|---|
| AASLD | ang. <i>American Association for The Study of Liver Diseases</i> |
| ACP | ang. <i>American College of Physicians</i> |
| ADV | adefowir |
| ALT | aminotransferaza alaninowa |
| AMSTAR | ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i> |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji |
| ARTG | ang. <i>Australian Register of Therapeutic Goods</i> |
| Bd. | brak danych |
| CCT | ang. <i>Clinical Controlled Trial</i> |
| CDC | ang. <i>Center for Disease Control and Prevention</i> |
| CFPC | ang. <i>College of Family Physicians of Canada</i> |
| CI | ang. <i>Confidence Interval</i> |
| DBS | ang. <i>Dry Blood Sample</i> |
| DCV | daklataswir |
| DOR | ang. <i>Diagnostic Ods Ratio</i> |
| DPPZ | Dział Programów Polityki Zdrowotnej |
| DSV | dazabuwir |
| EASL | ang. <i>European Association for the Study of the Liver</i> |
| EBR | elbaswir |
| ETV | entekawir |
| GESA | ang. <i>Gastroenterological Society of Australia</i> |
| GIS | Główny Inspektorat Sanitarny |
| GLE | glekaprewir |
| GRADE | ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> |
| GZR | grazoprewir |
| HAS | ang. <i>Haute Autoritete De Sante</i> |
| HBeAg | Antygen HBe |
| HBV | Wirus Zapalenia Wątroby typu B ang. <i>Hepatitis B Virus</i> |
| HCC | ang. <i>hepatocellular carcinoma</i> |
| HCV | Wirus Zapalenia Wątroby typu C |
| HDV | ang. <i>Hepatitis D Virus</i> |
| HIV | ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> |
| HTA | ang. <i>Health technology assessment</i> |
| ICER | ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> |
| IDSA | ang. <i>Infectious Diseases Society of America</i> |
| JST | Jednostki Samorządu Terytorialnego |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| KW | Konsultant wojewódzki |
| LdT | telbiwudyna |
| LDV | ledipaswir |
| LMV | lamiwudyna |

| | |
|-----------------|---|
| LRN | Ujemny wskaźnik wiarygodności |
| LRP | Dodatni wskaźnik wiarygodności |
| LYG | ang. Life Years Gained |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| NIZP-PZH | Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny |
| OBV | ombitaswir |
| PGE HBV | Polska Grupa Ekspertów HBV |
| PGE HCV | Polska Grupa Ekspertów HCV |
| PHAC | ang. <i>Public Health Agency of Canada</i> |
| PIB | pibrentaswir |
| PoC | ang. <i>point-of-care</i> |
| PPZ | Program Polityki Zdrowotnej |
| PTEiLChZ | Polskie Towarzystwo Epideiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych |
| PTHepat | Polskie Towarzystwo Hepatologiczne |
| PTV | parytaprewir |
| PWZW B | Przewlekłe Wirusowe Zapalenie Wątroby typu B |
| QALY | ang. Quality Adjusted Life Year |
| RBV | rybawiryna |
| RCT | ang. Randomized Controlled Trial |
| RDT | ang. <i>Rapid Diagnostic Test</i> |
| RR | ang. Relative Risk |
| SOF | sofosbuwir |
| TAF | alafenamid tenofowiru |
| TDF | dizoproksyl tenofowiru |
| TGA | ang. <i>Therapeutic Goods Administration</i> |
| USG | Ultrasonografia |
| USPSTF | ang. <i>United States Preventive Service Task Force</i> |
| Ustawa | Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm. |
| VEL | welpataswir |
| VOX | woksylaprewir |
| WHO | ang. <i>World Health Organization</i> |
| WZW B | Wirusowe Zapalenie Wątroby typu B |

Spis treści

| | |
|--|----|
| 1. Problem decyzyjny | 9 |
| 2. Problem zdrowotny | 10 |
| 2.1. Opis jednostki chorobowej..... | 10 |
| 2.2. Wskaźniki epidemiologiczne..... | 14 |
| 2.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli..... | 20 |
| 3. Aktualne postępowanie w ocenianym zagadnieniu – wskazanie dostępnych technologii medycznych i stan ich finansowania | 21 |
| 3.1. Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w innych krajach..... | 22 |
| 3.2. Wskazanie opcjonalnych technologii medycznych (zgodnie z art. 48aa ust. 7 pkt. 4)..... | 25 |
| 4. Rekomendacje kliniczne i finansowe – opis odnalezionych rekomendacji w ocenianym wskazaniu | 26 |
| 5. Opinie ekspertów klinicznych | 46 |
| 6. Analiza kliniczna | 56 |
| 6.1. Metodologia wyszukiwania dowodów naukowych..... | 56 |
| 6.2. Ocena jakości włączonych dowodów wtórnych..... | 56 |
| 6.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa | 58 |
| 6.3.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy | 58 |
| 6.3.2. Wyniki analizy skuteczności | 63 |
| 6.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 66 |
| 6.3.4. Przegląd analiz ekonomicznych | 67 |
| 6.4. Ograniczenia analizy klinicznej..... | 67 |
| 7. Warunki realizacji programów polityki zdrowotnej dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego..... | 69 |
| 8. Monitorowanie oraz ewaluacja programów polityki zdrowotnej w danym problemie zdrowotnym | 70 |
| 9. Uzasadnienie dla modelowego rozwiązania | 74 |
| 10. Piśmiennictwo..... | 75 |
| 11. Załączniki..... | 78 |

1. Problem decyzyjny

<Opisać historię zlecenia, ew. korespondencję ze zleciennodawcą lub opisać szczegółowo wynik weryfikacji założeń zgromadzonych projektów programów polityki zdrowotnej >

Zgodnie z art. 48aa. 1. Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, z własnej inicjatywy lub z inicjatywy Ministra właściwego do spraw zdrowia, dokonuje okresowej weryfikacji założeń zgromadzonych projektów PPZ i na podstawie wskazanej weryfikacji przygotowuje raport w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach PPZ oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Zgodnie z art. 48aa ust. 6 Minister właściwy do spraw zdrowia może zlecić Prezesowi Agencji opracowanie i wydanie rekomendacji, o której mowa w ust. 5, dotyczącej danej choroby lub danego problemu zdrowotnego. Dnia 9.11.2018 do Agencji wpłynęło zlecenie FZR.9081.60.2018.JI dotyczące przygotowania rekomendacji o których mowa w art. 48aa ust. 5 ustawy w zakresach zgodnych z realizowanymi przez Ministerstwo Zdrowia, posiadającymi pozytywne opinie Agencji, programami współfinansowanymi przez Unię Europejską w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój. Biorąc pod uwagę dostępne zasoby kadrowe DPPZ oraz złożoność zlecenia przedmiotowego zlecenia pismem OT.031.2.2018.MiS.2 z dnia 17.12.2018 przekazano propozycję harmonogramu prac, który uwzględniał propozycję zawartą w piśmie OT.031.2.2018.MiS oraz zlecenie FZR.9081.60.2018.JI. Przedmiotowy harmonogram nie został zaakceptowany, zatem pismem OT.031.2.2018.MiS.3 z dnia 10.01.2019 r. przedstawiono nową propozycję, która została 11.01.2019 zaakceptowana przez Prezesa Agencji. Następnie w piśmie FZR.9081.60.2018.MM z dnia 22.05.2019 poproszono o uwzględnienie dodatkowych tematów w propozycji aktualizacji harmonogramu. W piśmie FZR.9081.60.2018.MM z dnia 18.07.2019 ponownie zwrócono się z prośbą o pilną aktualizację harmonogramu i intensyfikację prac nad rekomendacjami. Zlecenie otrzymało numer 199/2019

Agencja do dnia 26.02.2020 roku, zgodnie z trybem określonym w Ustawie o świadczeniach, wydała 6 opinii dotyczących PPZ z przedmiotowego zakresu, w tym: 1 opinie pozytywne; 3 opinie warunkowo pozytywne; 2 negatywne. 2 nadesłane przez JST programy zostały zakończone inaczej niż opinią prezesa.

W 4 PPZ główną interwencją stanowiły badania przesiewowe skierowane na HBV i HCV poprzez wykrycie przeciwciał Anti-HCV we krwi oraz identyfikację czynnika HBsAg. Realizowano również działania edukacyjne, a także prowadzono szkolenia dla personelu medycznego i niemedycznego (zawody, w których występuje wysokie ryzyko infekcji HCV i HBV). Programy trzyletnie stanowiły 33% wszystkich ocenianych PPZ z omawianego zakresu. Pozostałe programy miały zróżnicowany okres realizacji od kilku miesięcy do 4 lat. Nie występowała korelacja między czasem trwania programu a otrzymaną opinią Prezesa Agencji.

2. Problem zdrowotny

<Opis problemu zdrowotnego, którego dotyczy Raport, w tym znaczenie dla sytuacji zdrowotnej społeczeństwa, czynniki ryzyka, etiologia, objawy, najważniejsze informacje na temat leczenia i diagnostyki>

2.1. Opis jednostki chorobowej

HBV (opracowano na podstawie rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HBV – PGE HBV 2018¹):

Zakażenie HBV może przybierać różne postacie – od ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B (WZW typu B), poprzez stan nieaktywnego nosicielstwa, w którym zwykle, lecz nie zawsze, stwierdza się obecność HBsAg, aż po przewlekłe WZW typu B, które może prowadzić do marskości wątroby i raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC). Ryzyko wystąpienia marskości wątroby w 5-letnim okresie u nieleczonych chorych z przewlekłym WZW typu B (PWZW typu B) wynosi 8–20%, a dekomensacji u chorych z marskością w kolejnych 5 latach – 20%. Roczna częstość występowania HCC u chorych z marskością wątroby związaną z zakażeniem HBV mieści się w granicach 2–5%. Współzakażenia wirusami zapalenia wątroby typu C (HCV) i D (HDV), a także ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) oraz czynniki hepatotoksyczne (głównie alkohol) mogą wpływać na przebieg zakażenia HBV. U 95% chorych z PWZW typu B zakażenie przebiega bez obecności antygenu HBe (HBeAg), co ma znaczenie przy ustalaniu rokowania, kwalifikacji do leczenia i wyborze optymalnej terapii. Pewne znaczenie przy wyborze terapii może mieć również genotyp HBV. Spośród 10 znanych genotypów dominujący w Polsce jest genotyp A stwierdzany u 67% zakażonych, a na drugim miejscu znajduje się genotyp D wykrywany u 20%.

Historia naturalna zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B

Typową cechą przewlekłego zakażenia HBV jest jego fazowość związana ze zmiennymi relacjami pomiędzy układem odpornościowym a wirusem. W zarysie wyróżnia się fazy z aktywnym zapaleniem w wątrobie oraz fazy o małej aktywności choroby (*inflammatory vs. non-inflammatory*). Okresy te nie zawsze występują sekwencyjnie. Są to:

- Faza wysokiej replikacji z dodatnim HBeAg (wcześniej faza tolerancji immunologicznej),
- Faza immunoreaktywności z dodatnim HBeAg,
- nieaktywne nosicielstwo HBV,
- HBeAg-ujemne przewlekłe zapalenie wątroby,
- Zakażenie utajone (HBsAg-ujemne).

Rozpoznanie²:

W przypadku ostrego WZW typu B opiera się ono na:

- Badaniach laboratoryjnych,
- Wykrywaniu DNA HBV,
- Badaniach serologicznych,
- Badaniu morfologicznym.

W przypadku przewlekłego WZW typu B opiera się ono na:

- Badaniach laboratoryjnych,
- Badaniach serologicznych i wirusologicznych,
- Badaniu morfologicznym.

Leki stosowane w terapii zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B

Lekami zarejestrowanymi w Unii Europejskiej, z których większość jest refundowana w Polsce, stosowanymi w terapii zakażeń HBV są:

¹ Flisiak, R., Halota, W., Jaroszewicz, J., Juszczyk, J., Małkowski, P., Pawłowska, M., ... & Wawrzynowicz-Syczewska, M. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku.

² Juszczyk, J., Walewska-Zielecka, B., Boroń-Kaczmarek, A. i in. (2017) Choroby wątroby W: Gajewski P (red.) Interna Szczeklika, 1123-1150.

- Interferony (IFN):
 - Neutralne,
 - α 2a i α 2b (IFN- α 2a i IFN- α 2b),
 - Pegylowany α 2a (PEG-IFN- α 2a).
- Analogi (AN):
 - Nukleozydowe: lamiwudyna (LMV), telbiwudyna (LdT) i entekawir (ETV),
 - Nukleotydydowe: adefowir (ADV), dizoproksyl tenofowiru (TDF) oraz alafenamid tenofowiru (TAF).

Ze względu na najwyższą skuteczność, wygodę i sposób podawania (raz w tygodniu) spośród IFN powinien być stosowany PEG-IFN- α 2a, natomiast pomimo ich rejestracji nie są zalecane INF naturalne i niepegylowane (IFN- α 2a, IFN- α 2b). Wśród AN rekomenduje się ETV, TDF i TAF z powodu najsilniejszego działania przeciwwirusowego oraz wysokiej bariery genetycznej, natomiast pozostałe AN nie są wskazane u pacjentów rozpoczynających terapię z uwagi na niską barierę genetyczną lub suboptymalną siłę działania przeciwwirusowego.

HCV (opracowano na podstawie rekomendacji Polskiej Grupy Ekspertów HCV – PGE HCV 2018³):

Choroby, których czynnikiem etiologicznym jest wirus zapalenia wątroby typu C (HCV), są rzadko rozpoznawane na podstawie obrazu klinicznego, gdyż zwykle przebiegają przez wiele lat bezobjawowo lub skąpoobjawowo. W konsekwencji rozpoznanie jest często poprzedzone przypadkowym wykryciem wykładników laboratoryjnych zakażenia HCV. W ostatnich latach w Polsce przeciwciała anty-HCV stwierdzono u mniej niż 1% mieszkańców, w zależności od badanej populacji i stosowanej metodyki badawczej. Prowadzone badania pozwalają na oszacowanie odsetka Polaków czynnie zakażonych HCV na 0,4–0,5%, co oznacza występowanie wirusowego zapalenia wątroby typu C u ok. 150 tysięcy osób. Podstawowym problemem jest identyfikacja osób zakażonych, ocena zaawansowania choroby wątroby oraz potrzeb terapeutycznych. W Polsce przeważa genotyp 1b (82%), z kolei inne genotypy to: genotyp 3 (11,3%), 4 (3,5%) i 1a (3,2%). Zakażenia genotypami 2, 5 i 6 mogą być rozpoznawane sporadycznie. Uważa się, że do 40% ostrych zakażeń ustępuje samoistnie, a u pozostałych osób przewlekłe zakażenie HCV pojawia się po wielu latach, zazwyczaj na etapie zaawansowanych zmian w wątrobie. U ok. 20% przewlekłe zakażonych tym wirusem wystąpi marskość tego narządu lub rak wątrobowokomórkowy. Zakażenie HCV wywołuje liczne zespoły pozawątrobowe, w tym najczęściej krioglobulinemię mieszaną (w większości przypadków przebiegającą bezobjawowo) oraz chłoniaki niezłośliwe z limfocytów B (B-NHL).

Rozpoznanie⁴

W przypadku ostrego WZW typu C opiera się ono na:

- Badaniach laboratoryjnych,
- Badaniu serologicznym i wirusologicznym,
- Badaniu morfologicznym.

W przypadku przewlekłego WZW typu C opiera się ono na:

- Badaniach laboratoryjnych,
- Badaniu serologicznym i wirusologicznym,
- Nieinwazyjnej ocenie włóknienia wątroby,
- Badaniu morfologicznym.

Ostre zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B17.1)

Jedynym obiektywnym kryterium rozpoznania ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW typu C) jest wystąpienie jego wykładników laboratoryjnych (podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, obecność anty-HCV i/lub HCV-RNA) u osoby wcześniej seronegatywnej lub po udokumentowanej ekspozycji

³ Halota, W., Flisiak, R., Juszczak, J., Małkowski, P., Pawłowska, M., Simon, K., & Tomaszewicz, K. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV dotyczące leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2018.

⁴ Juszczak, J., Walewska-Zielecka, B., Boroń-Kaczmarek, A. i in. (2017) Choroby wątroby W: Gajewski P (red.) Interna Szczeklika, 1123-1150.

na zakażenie HCV. Przy czym jeśli HCV-RNA wykrywa się już po 1–3 tygodniach od zakażenia, to przeciwciała anty-HCV dopiero po 4–10 tygodniach. W okresie pojawienia się pierwszych objawów klinicznych anty-HCV są one obecne tylko u 50–70% chorych. U części z nich przeciwciała anty-HCV w ogóle nie występują, stąd o zakażeniu przesądza niekiedy wyłącznie obecność HCV-RNA w surowicy. Jak wskazano powyżej, odsetek osób spontanicznie eliminujących zakażenie sięga 40%, co uzasadnia wstrzymanie się z leczeniem pacjentów w ostrym okresie choroby. Dlatego zaleca się rozpoczęcie terapii po co najmniej 24-tygodniowym okresie obserwacji po pierwszym wykryciu przeciwciał. Leczenie należy jednak rozpocząć bez takiej zwłoki w przypadku wznowy zakażenia HCV po przeszczepieniu wątroby. Wysoka skuteczność 8-tygodniowej terapii bezinterferonowej u chorych z ostrym WZW zachęca do jej rozważenia w przypadku ciężkiego przebiegu choroby lub gdy może ona wpłynąć niekorzystnie na współistniejące schorzenia, np. niedobory odporności, marskość wątroby.

Przewlekłe zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)

Manifestacją kliniczną ww. zakażeń mogą być przewlekłe zapalenie wątroby, marskość oraz HCC, a także pozawątrobowe manifestacje zakażenia HCV. Obecność HCV-RNA w surowicy przez co najmniej 6 miesięcy pozwala na rozpoznanie przewlekłego zakażenia tym wirusem. Dodatkowym warunkiem kwalifikacji chorego do terapii z powodu zakażenia HCV jest oznaczenie genotypu wirusa, a u zakażonych HCV genotypem 1 – także subgenotypów oraz ocena zaawansowania włókienia wątrobowego. W przypadku rozpoznania marskości wątroby nie jest konieczne zachowanie 6-miesięcznego okresu oczekiwania na rozpoczęcie terapii. Monitorowanie przebiegu zakażenia i terapii powinno odbywać się z wykorzystaniem oznaczeń HCV-RNA metodami o poziomie wykrywalności ≤ 15 IU/ml.

Leczenie oraz rekomendowane leki

Leczenie ma na celu eliminację zakażenia HCV, zatrzymanie lub cofnięcie się zmian histologicznych, ograniczenie ryzyka rozwoju marskości wątroby i HCC, a także eliminację potencjalnych źródeł nowych zakażeń. Zakażeni HCV powinni być kwalifikowani do leczenia jak najszybciej.

W tabeli poniżej (Tabela 1) przedstawiono leki uwzględnione w rekomendacjach PGE HCV 2018, które jednocześnie zostały zarejestrowane przez *European Medicines Agency* (EMA).

Tabela 1. Dawkowanie leków w zakażeniach HCV uwzględnionych w rekomendacjach (leki w grupach wymienione w kolejności alfabetycznej)

| Grupy leków | Klasy | Leki | Dawka dobową |
|---|------------------------------|--|--|
| leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (<i>direct acting antivirals</i> – DAA) | inhibitory NS3 (proteazy) | glekaprewir (GLE) grazoprewir (GZR) parytaprewir (PTV) woksylaprewir (VOX) | 300 mg/dobę w 1 dawce 100 mg/dobę w 1 dawce 150 mg/dobę w 1 dawce 100 mg/dobę w 1 dawce |
| | inhibitory NS5B (polimerazy) | dazabuwir (DSV) sofosbuwir (SOF) | 500 mg/dobę w 2 dawkach 400 mg/dobę w 1 dawce |
| | inhibitory NS5A | daklataswir (DCV) elbaswir (EBR) ledipaswir (LDV) ombitaswir (OBV) pibrentaswir (PIB) welpataswir (VEL) | 60 mg/dobę w 1 dawce 50 mg/dobę w 1 dawce 90 mg/dobę w 1 dawce 25 mg/dobę w 1 dawce 120 mg/dobę w 1 dawce 100 mg/dobę w 1 dawce |
| inne | rybawiryna | rybawiryna (RBV) | 1000 mg przy masie ciała < 75 kg 1200 mg przy masie ciała > 75 kg |

Rak wątrobowokomórkowy (opracowano na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów - KRN⁵):**Czynniki ryzyka**

Znanych jest wiele czynników usposabiających do rozwoju raka wątroby. Do najważniejszych należą:

- Wirusy hepatotropowe – atakujące pierwotnie komórki wątrobowe, m.in. wirus hepatitis B – HBV (zapalenie wątroby typu B) i wirus hepatitis C – HCV (zapalenie wątroby typu C),
- Toksyny, takie jak alkohol czy aflatoksyna – toksyna wytwarzana przez niektóre grzyby,
- Zaburzenia metaboliczne (otyłość, cukrzyca, stłuszczeniowa choroba wątroby).

Objawy oraz wczesne wykrycie

Rak wątrobowokomórkowy zazwyczaj nie daje charakterystycznych objawów. Zważywszy, że w większości przypadków rozwija się u chorych z marskością wątroby, to jedynym sygnałem dla lekarza obserwującego u pacjenta różne objawy przewlekłej choroby wątroby może być pogorszenie stanu, wyrażające m.in. się narastającą żółtaczką, utratą wagi ciała, obrzękami, a nawet wodobrzuszem lub encefalopatią. Rak wątroby jest jednym z szybciej rosnących i źle rokujących nowotworów. Czas podwojenia masy guza wynosi 4-6 miesięcy. Do wczesnego wykrycia raka wątroby, stwarzającego szansę skutecznego leczenia, dochodzi rzadko. U większości chorych nowotwór wykrywany jest przypadkowo jako zmiana ogniskowa w czasie USG wykonywanego z innych powodów.

Diagnostyka

Podstawą wczesnego rozpoznania raka wątroby jest prawidłowe zróżnicowanie „podejrzanego” guzka wykrytego w badaniu USG. Gdy są wykryte zmiany w wątrobie bez cech marskości, podstawowym badaniem jest ocena mikroskopowa materiału pobranego w biopsji. Natomiast podstawą diagnostyki raka wątroby w wątrobie marskiej są dynamiczne badania obrazowe rejestrujące charakterystyczne dla tego nowotworu położenie i przepływ w naczyniach krwionośnych. Badania naczyniowe muszą spełniać najwyższe kryteria względem aparatury oraz procedur i muszą być oceniane przez doświadczonego radiologa. Wykorzystuje się dwie techniki badań naczyniowych: nowoczesną tomografię komputerową lub dynamiczny rezonans magnetyczny ze wzmocnieniem kontrastowym.

Leczenie

O wyborze leczenia chorego z rakiem wątroby decydują takie cechy guza, jak wielkość, liczba zmian i ich położenie, a także obecność przerzutów, wydolność wątroby oraz stan ogólny pacjenta. Podstawą leczenia jest zabieg operacyjny, który znajduje zastosowanie wyłącznie w mało zaawansowanych fazach choroby.

Prewencja

Wzrastająca na świecie, a szczególnie w Europie częstość HCC wymaga wzmożonych działań prewencyjnych. Ogólnoswiatowe i europejskie towarzystwa zalecają różne sposoby zapobiegania temu nowotworowi. Do najważniejszych działań zapobiegających HCC należą:

- W ramach prewencji czynnej:
 - szczepienie noworodków przeciw HBV,
 - szczepienie przeciw HBV dorosłych (nieszczepionych wcześniej) z grup ryzyka.
- W ramach prewencji biernej:
 - zapobieganie przenoszeniu zakażeń wirusami hepatotropowymi przez poprawę warunków sanitarno-higienicznych,
 - propagowanie zdrowego stylu życia, a w tym redukcja nadwagi, leczenie otyłości, zmniejszenie spożycia alkoholu,
 - leczenie/prawidłowe kontrolowanie cukrzycy,
 - leczenie chorych zakażonych wirusami hepatotropowymi (HBV, HCV) w celu eliminacji wirusów z ustroju i zahamowania progresji choroby wątroby do marskości.

⁵ Krajowy Rejestr Nowotworów (2015). Baza wiedzy o nowotworach – rak wątrobowokomórkowy. Pozyskano z: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-watrobwy/>, dostęp z 21.01.2020.

2.2. Wskaźniki epidemiologiczne

<Wskaźniki zapadalności, chorobowości lub śmiertelności określone na podstawie aktualnej wiedzy medycznej, zalecane – w odniesieniu do obszaru, którego problem dotyczy; opracować na podstawie danych odnalezionych, zaznaczając, z jakiego źródła pochodzą>

Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH)⁶, 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 (Tabela 2).

Tabela 2. Liczba zachorowań i zapadalność na WZW B w Polsce w latach 2005-2015, zgodnie z danymi NIZP-PZH

| Rok | Liczba zachorowań ogółem (w tym zakażenia mieszane HBV i HCV) | Zapadalność ogółem na 100 tys. mieszkańców | Zapadalność na ostre WZW B na 100 tys. mieszkańców |
|------|---|--|--|
| 2005 | 1727 | 4,53 | 1,70 |
| 2006 | 1693 | 4,44 | 1,33 |
| 2007 | 1454 | 3,81 | 0,95 |
| 2008 | 1337 | 3,51 | 0,69 |
| 2009 | 1475 | 3,87 | 0,52 |
| 2010 | 1663 | 4,28 | 0,34 |
| 2011 | 1583 | 4,11 | 0,27 |
| 2012 | 1583 | 4,11 | 0,20 |
| 2013 | 1540 | 4,00 | 0,21 |
| 2014 | 2763 | 7,18 | 0,18 |
| 2015 | 3518 | 9,15 | 0,14 |

Wirusowe zapalenie wątroby: typu B - razem (B16; B18.0-B18.1)



Rycina 1. Zapadalność na 100 tys. osób na WZW typu B w Polsce w latach 2001-2015, zgodnie z danymi NIZP-PZH

W Polsce, jak podaje NIZP-PZH, zgodnie z wynikami ostatniego dużego badania epidemiologicznego przeprowadzonego w latach 2012-2016, na reprezentatywnej grupie losowo wybranych osób na terenie całego

⁶ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny (2016). Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce. Pozyskano z: http://www.oid.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html, dostęp z 21.01.2020.

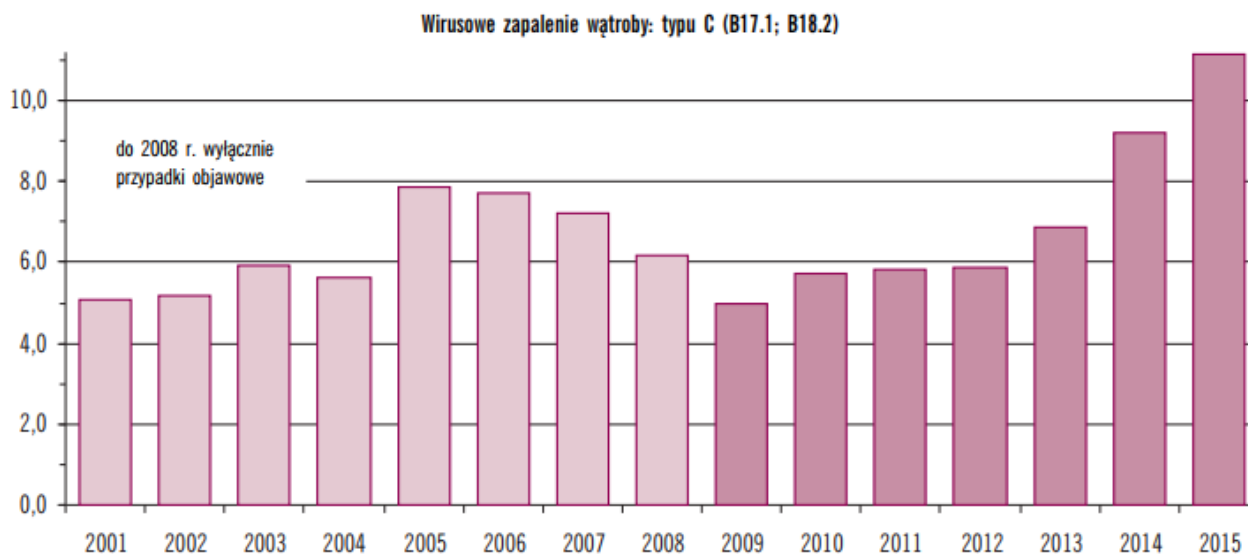
kraju, w ramach Projektu „Zapobieganie zakażeniom HCV”, przeciwciała anti-HCV występują u ok. 1% populacji, a liczba osób aktywnie zakażonych (z obecnością we krwi materiału genetycznego wirusa HCV-RNA) wynosi w przybliżeniu 200 000 (0,5%).

W 2017 r. w Polsce zgłoszono 4 012 przypadków WZW C. 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 wirusem zapalenia wątroby typu C. Dla porównania w latach 2009-2012 r. liczba zgłoszonych zachorowań na WZW C wynosiła ok. 2 000 rocznie (Tabela 3). Porównując te liczby z danymi uzyskanymi w ramach badań nad rozpowszechnieniem zakażeń HCV w populacji Polski, można przyjąć, że rocznie wykrywanych jest w Polsce 25/1000 zakażeń w populacji. Dlatego szacuje się, że wciąż średnio ok. 125 000 osób zamieszkujących w Polsce nie jest świadomych, że wirus HCV jest obecny w ich krwi⁷.

Tabela 3. Liczba zachorowań i zapadalność na WZW C w Polsce w latach 2005-2015, zgodnie z danymi NIZP-PZH

| Rok | Liczba zachorowań ogółem (w tym zakażenia mieszane HBV i HCV) | Zapadalność ogółem na 100 tys. mieszkańców |
|------|---|--|
| 2005 | 2 997 | 7,85 |
| 2006 | 2 949 | 7,73 |
| 2007 | 2 753 | 7,22 |
| 2008 | 2 353 | 6,17 |
| 2009 | 1 939 | 5,08 |
| 2010 | 2 111 | 5,53 |
| 2011 | 2 151 | 5,58 |
| 2012 | 2 359 | 6,12 |
| 2013 | 2 703 | 7,03 |
| 2014 | 3 551 | 9,23 |
| 2015 | 4 285 | 11,4 |
| 2016 | 4 261 | 11,2 |
| 2017 | 4 012 | 10,5 |
| 2018 | 3 441 | 9,1 |

⁷ Główny Inspektorat Sanitarny (2018). Stan sanitarny kraju w roku 2017. Pozyskano z: https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/09/CA%C5%81O%C5%9A%C4%86_STAN_SANITARNY_KRAJU_2017.pdf, dostęp z 21.01.2020.



Rycina 2. Zapadalność na 100 tys. osób na WZW typu C w latach 2001-2015 w Polsce, zgodnie z danymi NIZP-PZH

Mając na uwadze stworzone przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) wnioski i rekomendacje z zakresu chorób zakaźnych (WZW)⁸, w odniesieniu do HCV podkreślono, że ze względu na niską wartość chorobowości rejestrowanej w porównaniu do wartości podawanej w literaturze⁹, konsekwencje choroby (marskość, niewydolność i nowotwór wątroby) oraz skuteczność aktualnych terapii¹⁰ wskazuje się na konieczność:

- poprawy jakości raportowania,
- zwiększenia świadomości problematyki HCV (drogi zakażenia, czynniki ryzyka),
- poprawy dostępności do diagnostyki HCV (w szczególności wśród osób z grup wysokiego ryzyka).

Na potrzeby ww. dokumentu oszacowano m.in.:

- chorobowość rejestrowaną– 73, 4 tys.
- zapadalność rejestrowaną– 8,2 tys.
- liczbę pacjentów– 35 tys.
- hospitalizacje pacjentów– 16,7 tys. (75% z rozpoznaniem głównym)
- liczbę osób objętych programem lekowym WZW C – 7,3 tys. (10% chorobowości rejestrowanej)

W odniesieniu do HBV, zaznaczono z kolei, iż biorąc pod uwagę charakter choroby, skuteczność szczepień¹¹ oraz profil hospitalizowanych pacjentów (współwystępowanie marskości, niewydolności i nowotworów wątroby a także chłoniaków złośliwych) wskazuje się na konieczność:

- poprawy jakości raportowania,
- zwiększenia świadomości w zakresie czynników ryzyka zakażeniem,
- poprawy dostępności do diagnostyki HBV (w szczególności wśród osób z grup wysokiego ryzyka, m.in.: ciężarnych i osób z deficytem odporności);,

⁸ MZ (2018). MPZ: Wnioski i rekomendacje. Choroby zakaźne (WZW). Pozyskano z: http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/05/wzw_20180531.pdf, dostęp z 21.01.2020.

⁹ Stępień, M., Piwowski, K., & Czarkowski, M. P. (2017). Hepatitis B in Poland in 2015. *Przeegląd epidemiologiczny*, 71(3), 351-362.

¹⁰ Flisiak, R., Pogorzelska, J., Berak, H., Horban, A., Orłowska, I., Simon, K., ... & Deroń, Z. (2016). Efficacy of HCV treatment in Poland at the turn of the interferon era—the EpiTer study. *Clinical and experimental hepatology*, 2(4), 138.

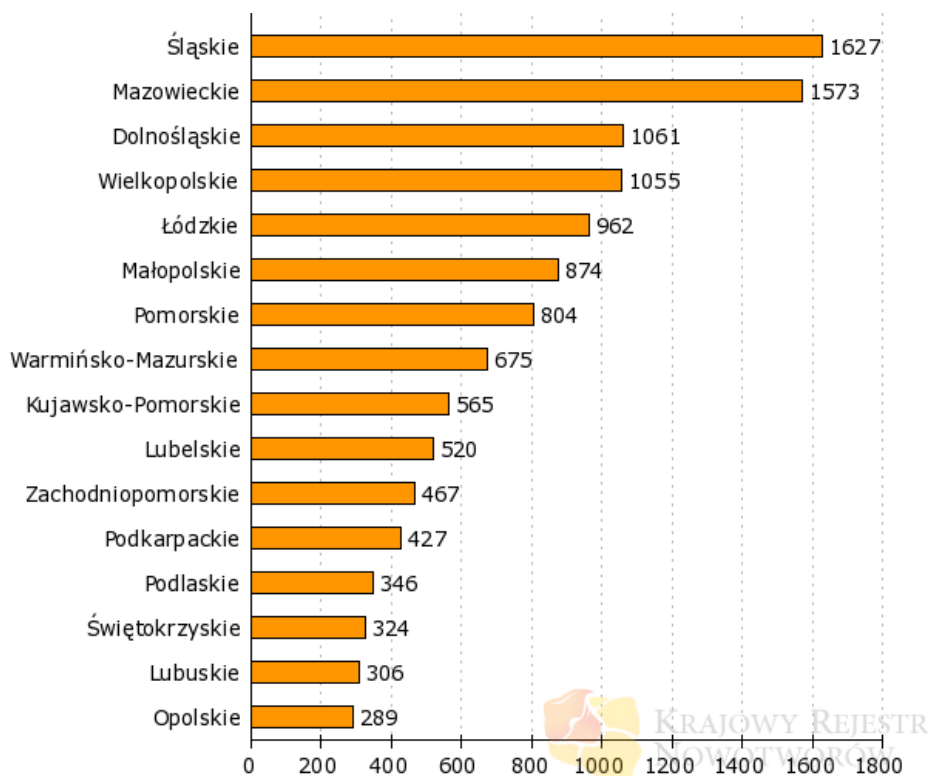
¹¹ NIZP-PZH (2016). Szczepienia ochronne w Polsce w 2016 roku. Pozyskano z: http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/Sz_2016.pdf, dostęp z 21.01.2020.

- objęcia szczepieniami jak najszerszej populacji.

Na potrzeby ww. dokumentu oszacowano m.in.:

- chorobowość rejestrowaną na koniec 2014 roku – 52,2 tys.
- zapadalność rejestrowaną w 2014 roku – 5,8 tys.
- liczbę pacjentów w 2014 roku – 25 tys.
- hospitalizacje pacjentów w 2014 roku – 10,5 tys. (43% z rozpoznaniem głównym)

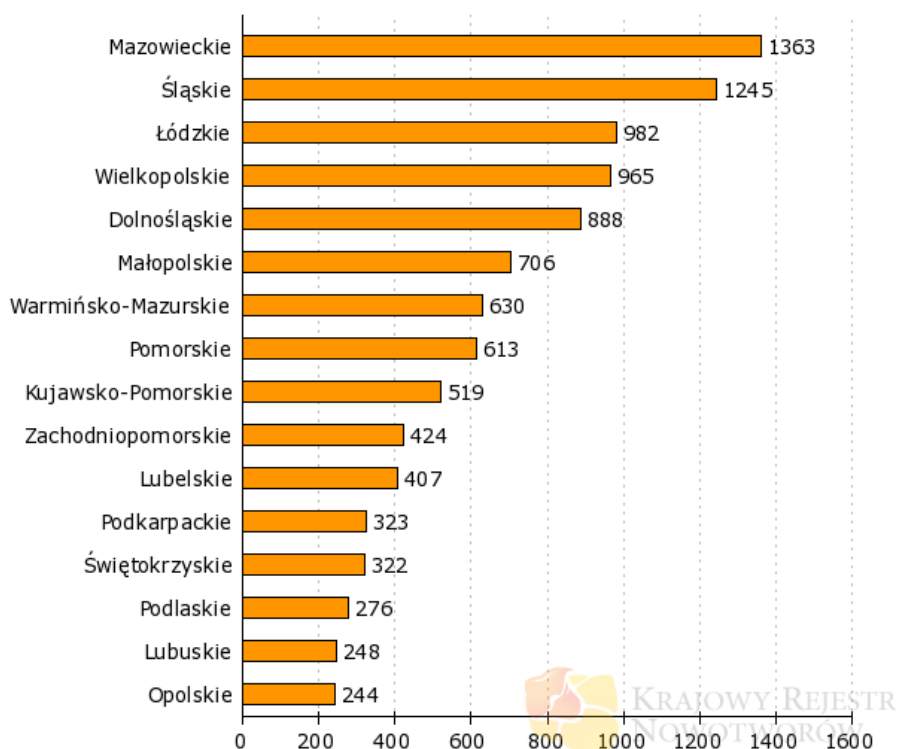
Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), najwyższą liczbę zgonów spowodowanych przez nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych wśród mężczyzn (okres 2007-2017) odnotowano w woj. śląskim (1 627) (Rycina 3)¹². W przypadku kobiet najwyższą liczbę zgonów odnotowano w woj. mazowieckim (1 363) (Rycina 4)¹³.



Rycina 3. Liczba zgonów mężczyzn (w przedziale wiekowym od 0 do 85+) spowodowanych przez nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych w okresie 2007-2017, zgodnie z danymi KRN

¹² KRN (2015). Liczba zgonów mężczyzn (w przedziale wiekowym od 0 do 85+) spowodowanych przez nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych w okresie 2005-2015. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/raporty/#wykres_slupkowy, dostęp z 21.01.2020.

¹³ KRN (2015). Liczba zgonów kobiet (w przedziale wiekowym od 0 do 85+) spowodowanych przez nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych w okresie 2005-2015. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/raporty/#wykres_slupkowy, dostęp z 21.01.2020.

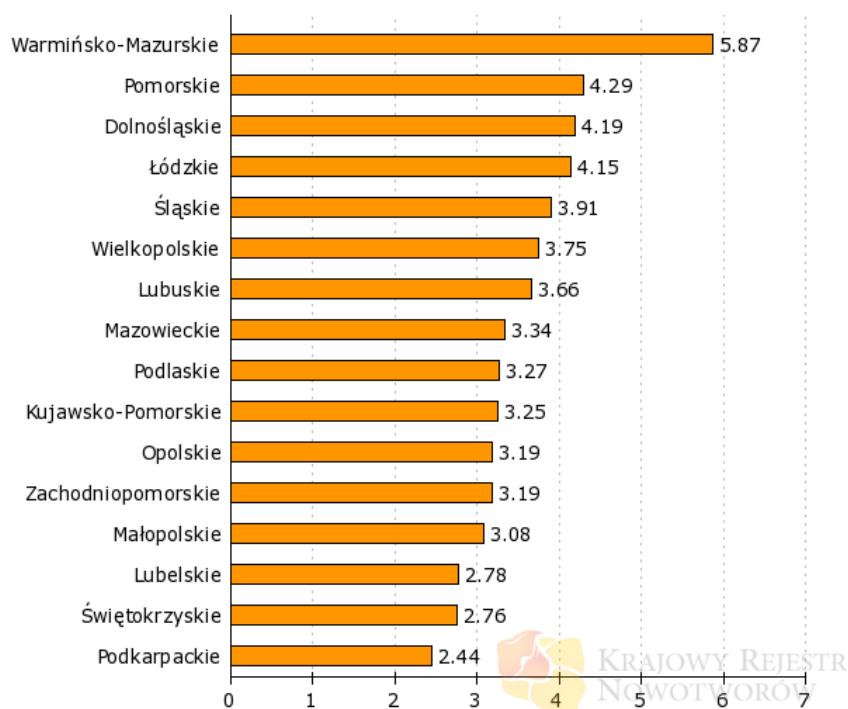


Rycina 4. Liczba zgonów kobiet (w przedziale wiekowym od 0 do 85+) spowodowanych przez nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych w okresie 2007-2017, zgodnie z danymi KRN

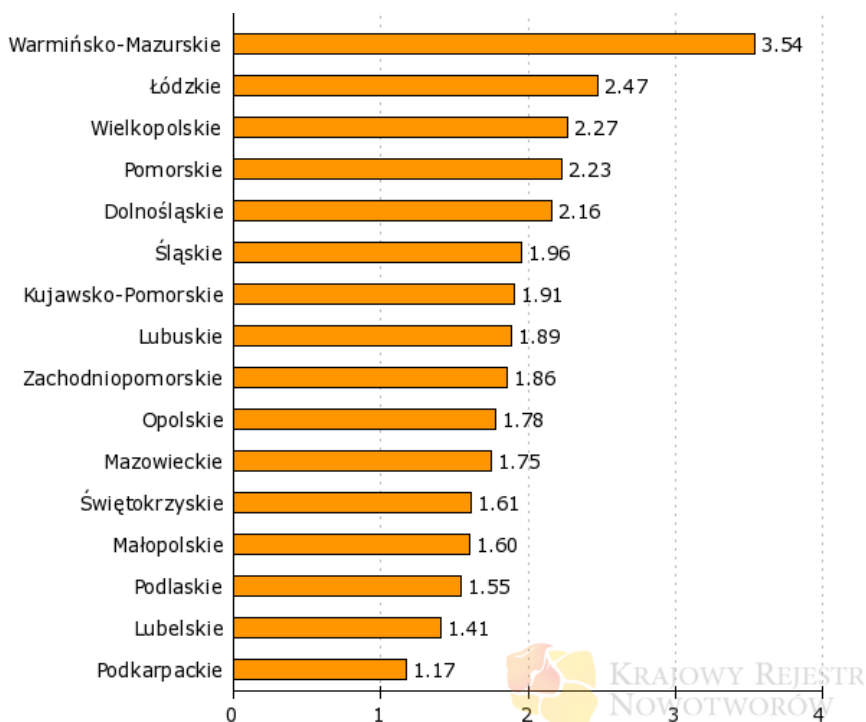
Mając na uwadze standaryzowany współczynnik zgonów, zarówno w przypadku mężczyzn (5,87) (Rycina 5)¹⁴, jak i kobiet (3,54) (Rycina 6)¹⁵ najwyższą wartością omawianego wskaźnika cechuje się woj. warmińsko-mazurskie.

¹⁴ KRN (2015). Standaryzowany współczynnik zgonów wśród mężczyzn (w przedziale wiekowym od 0 do 85+) spowodowanych przez nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych w okresie 2005-2015. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/raporty/#wykres_slupkowy, dostęp z 21.01.2020.

¹⁵ KRN (2015). . Standaryzowany współczynnik zgonów wśród kobiet (w przedziale wiekowym od 0 do 85+) spowodowanych przez nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych w okresie 2005-2015. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/raporty/#wykres_slupkowy, dostęp z 21.01.2020.



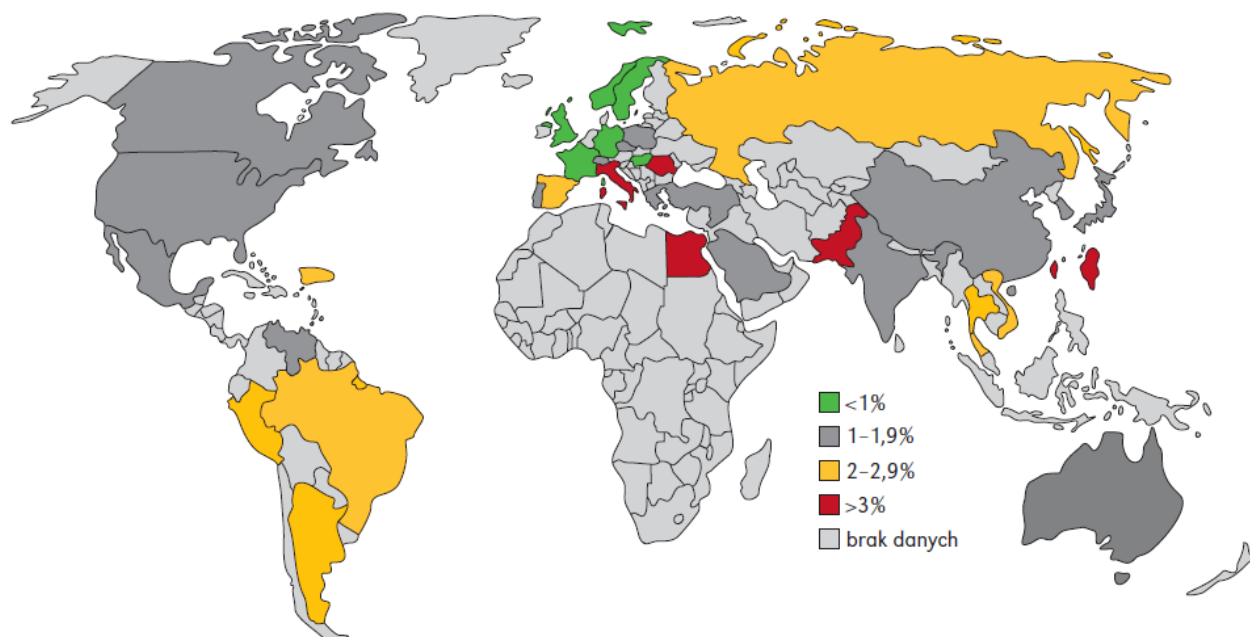
Rycina 5. Standaryzowany współczynnik zgonów wśród mężczyzn (w przedziale wiekowym od 0 do 85+) spowodowanych przez nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych w okresie 2007-2017, zgodnie z danymi KRN



Rycina 6. Standaryzowany współczynnik zgonów wśród kobiet (w przedziale wiekowym od 0 do 85+) spowodowanych przez nowotwór złośliwy wątroby i przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych w okresie 2007-2017, zgodnie z danymi KRN

Mając na uwadze dane ogólnoświatowe, przyjmuje się, że zakażonych HCV jest od 130 do 170 mln osób (co stanowi 2,35% populacji świata). W 2013 r. częstość występowania zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C w skali globalnej wynosiła od 2,2% do 3,0% (Rycina 7). Każdego roku wskutek chorób wątroby związanych z wirusem HCV umiera ponad 350 tys. osób. Uwzględniając regiony geograficzne, najwyższą chorobowość HCV obserwuje się w Azji oraz Afryce Północnej (powyżej 3%), natomiast najniższą w Ameryce Łacińskiej i Północnej (poniżej 1,3%). W krajach europejskich najwyższa chorobowość HCV występuje w Rumunii i we

Włoszech (>3%). Najniższą chorobowość (<1%) obserwuje się w Europie Północno-Zachodniej. W Polsce wskaźnik ten wynosi 1–1,9%¹⁶.



Rycina 7. Częstość występowania zakażeń wirusem HCV na świecie, zgodnie z Center for Diseases Analysis

Zgodnie z innymi źródłami, w Polsce odsetek zakażonych HCV w populacji ogólnej określono na poziomie 0,5-1%¹⁷. Zgodnie z danymi WHO¹⁸ odsetek ten dla regionu Europejskiego może wynosić nawet od 1,2 do 2,6%.

2.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Znaczenie dla zdrowia obywateli, przy uwzględnieniu konieczności:

- ratowania życia i uzyskania pełnego wyzdrowienia
- ratowania życia i uzyskania poprawy stanu zdrowia
- zapobiegania przedwczesnemu zgonowi
- poprawiania jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość

Uwagi

<Przedstawić przewidywane skutki wdrożenia programu w zależności od rodzaju programu: prewencyjny – przewidywany stopień uniknięcia zachorowania/pogorszenia stanu zdrowia; przesiewowy – przewidywane korzyści wczesnego wykrycia choroby; leczniczy – znaczenie podjęcia leczenia; poprawiający jakość życia – znaczenie poprawy jakości życia>

¹⁶ Raciborski, F., Gujski, M., Kłak, A., & Gierczyński, J. (2015). HCV w Polsce – Strategia rozwiązania problemu zdrowotnego oraz działania w perspektywie 2015-2016. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Warszawa, ISBN 978-83-935857-5-5.

¹⁷ Parda, N., Stępień, M., Zakrzewska, K., Madaliński, K., Kołakowska, A., Godzik, P., & Rosińska, M. (2016). What affects response rates in primary healthcare-based programmes? An analysis of individual and unit-related factors associated with increased odds of non-response based on HCV screening in the general population in Poland. *BMJ open*, 6(12), e013359.

¹⁸ World Health Organization. (2017). *Global hepatitis report 2017*. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.

3. Aktualne postępowanie w ocenianym zagadnieniu – wskazanie dostępnych technologii medycznych i stan ich finansowania

<Opisać obecną sytuację w Polsce tj. odniesienie do świadczeń gwarantowanych i aktualnie realizowanych ogólnopolskich programów zdrowotnych/polityki zdrowotnej – opracować na podstawie danych odnalezionych, zaznaczając, z jakiego źródła pochodzą. Przedstawić dostępne informacje, zwłaszcza nt. finansowania zagranicą technologii medycznych wykorzystywanych w danym problemie zdrowotnym w zakresie określonej interwencji i obecnego postępowania w danym kraju w określonym problemie zdrowotnym, jeśli dotyczy>

Testy diagnostyczne w Polsce realizowane są w ramach świadczeń gwarantowanych. Świadczenia te zostały określone w:

- Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 736 z późn. zm.)¹⁹. W części IV ww. rozporządzenia przedstawiono *Świadczenia medycznej diagnostyki laboratoryjnej lub diagnostyki obrazowej i nieobrazowej związane z realizacją świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej*, wśród których wymieniono badanie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) w surowicy krwi i antygen HBs-AgHBs.
- Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357 z późn. zm.)²⁰. W załączniku nr 2 do ww. rozporządzenia wymieniono następujące gwarantowane badania diagnostyczne wykonywane przez laboratorium diagnostyczne wpisane do ewidencji Krajowej Rady Diagnostów Laboratoryjnych:
 - aminotransferaza alaninowa (ALT);
 - wirus zapalenia wątroby typu C (HCV) Przeciwciała (anty-HCV);
 - wirus zapalenia wątroby typu C Przeciwciała (potwierdzający);
 - wirus zapalenia wątroby typu C Przeciwciała IgM;
 - wirus zapalenia wątroby typu C Przeciwciała IgM – test potwierdzenia;
 - wirus zapalenia wątroby typu C Przeciwciała IgG;
 - wirus zapalenia wątroby typu C Przeciwciała IgG – test potwierdzenia;
 - wirus zapalenia wątroby typu C HCVc Antygen (antygen rdzeniowy);
 - wirus zapalenia wątroby typu C HCV-RNA;
 - wirus zapalenia wątroby typu C HCV-RNA (ilościowo);
 - wirus zapalenia wątroby typu B (HBV) Przeciwciała HBc (całkowite);
 - wirus zapalenia wątroby typu B HBc IgM;
 - wirus zapalenia wątroby typu B HBc IgM (ilościowo);
 - wirus zapalenia wątroby typu B HBc IgG;
 - wirus zapalenia wątroby typu B HBe Antygen;
 - wirus zapalenia wątroby typu B HBe/anty Hbe;
 - wirus zapalenia wątroby typu B PrzeciwciałaHBc IgG + HBs;
 - wirus zapalenia wątroby typu B HBe Przeciwciała;
 - wirus zapalenia wątroby typu B HBs Antygen;
 - wirus zapalenia wątroby typu B HBs Antygen (ilościowo);
 - wirus zapalenia wątroby typu B HBs Antygen (potwierdzający);

¹⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz.U. 2016 poz. 86). Pozyskano z: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000086>, dostęp z 02.11.2018.

²⁰ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357). Pozyskano z: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160000357>, dostęp z 02.11.2018.

- o wirus zapalenia wątroby typu B Przeciwciała HBs;
- o wirus zapalenia wątroby typu B HBc IgG/HBs Przeciwciała;
- o wirus zapalenia wątroby typu B HBs Antygen + HBc IgM;
- o wirus zapalenia wątroby typu B HBs Antygen + Przeciwciała HBs + HBc IgG;
- o wirus zapalenia wątroby typu B HBs Antygen + Przeciwciała + HBc IgG + HBc IgM;
- o wirus zapalenia wątroby typu B HBV-DNA;

Ponadto w ramach EFS POWER (POWR.05.01.00-00-0012/19-00) na terenie całego kraju realizowany jest pilotażowy program profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV u dorosłych mieszkańców Polski. Program ten został zaplanowany na okres od 15.09.2019 do 30.04.2023 i w swoich założeniach obejmuje również działania informacyjno-edukacyjne. Koszt programu wynosi 4 324 441 PLN.

3.1. Aktualne postępowanie i stan finansowania ze środków publicznych w innych krajach

<Opisać obecną sytuację w innych krajach tj. odniesienie do świadczeń gwarantowanych i aktualnie realizowanych ogólnokrajowych programów zdrowotnych/polityki zdrowotnej – opracować na podstawie danych odnalezionych, zaznaczając, z jakiego źródła pochodzą>

Australia:

National hepatitis B testing policy²¹

Finansowanie: Australian Government

Interwencja: badania przesiewowe połączone z edukacją

Populacja docelowa:

- Osoby kulturowo i językowo różnorodne,
- Rdzenne ludy Australii i wyspiarze z cieśniny Torresa,
- Wszyscy pacjenci przed poddaniem się chemioterapii lub terapii immunosupresyjnej,
- Niezaszczone osoby dorosłe z grupy wysokiego ryzyka HBV.

Testy serologiczne w kierunku HBV są dostępne w Australii od kilku dekad. Jednakże od 2010 roku badania HBV-DNA stały się integralną częścią ścieżki postępowania klinicznego. Zgodnie z opracowaniem *National Hepatitis B Virus Testing Policy Expert Reference Committee* w ramach szybkich testów diagnostycznych wykonywanych w miejscu opieki nad pacjentem (*point-of-care*, PoC) wskazano, że testy HBsAg prowadzone w PoC są dostępne w innych krajach. Obecnie nie są one jednak zatwierdzone przez *Therapeutic Goods Administration* (TGA) do włączenia do *Australian Register of Therapeutic Goods* (ARTG). Testy te charakteryzują się niższą czułością analityczną w porównaniu ze standardowymi laboratoryjnymi testami immunologicznymi.

Malezja:

National strategic plan for hepatitis B and C²²

Finansowanie: Ministry of Health Malaysia

Interwencja: badania przesiewowe, szczepienia, leczenie, edukacja

Populacja docelowa:

- Osoby przynależące do populacji wysokiego ryzyka HCV i HBV,
- Personel medyczny,
- Kobiety w okresie okołoporodowym.

Program został zaplanowany na lata 2019-2023. W swoich założeniach zakłada wdrożenie działań profilaktycznych polegających zarówno na działaniach edukacyjno-informacyjnych ale także na szczepieniach,

²¹ National Hepatitis B Virus (HBV) Testing Policy Expert Reference Committee (2015). National Hepatitis B Testing Policy v1.2. Australia, 2015.

²² Ministry of Health Malaysia (2019) National Strategic Plan for Hepatitis B and C; Pozyskano z: http://www.moh.gov.my/moh/resources/Penerbitan/Pelan%20Strategik%20NSP_Hep_BC_2019_2023.pdf dostęp: 23.01.2020

badaniach przesiewowych a także szkoleniach personelu medycznego. Spodziewane efekty programu obejmują m.in. zdiagnozowanie i wdrożenie leczenia u 90% osób chorych na HCV i HBV oraz zredukowanie śmiertelności z powodu HCV i HBV przynajmniej o 65%. Niniejsze cele zostały także rozciągnięte w czasie i powinny zostać osiągnięte przed 2030.

Indie:

*National Action Plan Combating Viral Hepatitis in India*²³

Finansowanie: Ministry of Health nad Family Welfare Government of India

Interwencja: edukacja, szczepienia, badania skryningowe

Populacja docelowa:

- Kobiety pracujące jako tzw. „sex workers”
- Osoby homoseksualne
- Osoby transseksualne
- Użytkownicy dożylnych narkotyków
- Migranci i kierowcy ciężarówek

Swoim zakresem program obejmuje działania profilaktyczne polegające na immunizacji osób z wysokiego ryzyka zakażenia HCV i HBV. Organizator skupia się także na ograniczeniu dróg rozprzestrzeniania zakażeń, poprzez zapewnienie bezpieczeństwa procedur medycznych prowadzonych przez ośrodki opieki zdrowotnej. Organizator planuje także wdrożenie programu skryningowego połączonego z diagnostyką i leczeniem Wirusowych Zapaleń Wątroby.

Niemcy:

*Integrated strategy for HIV, Hepatitis B and C and other sexually transmitted infections*²⁴

Finansowanie: Federal Ministry of Health

Interwencja: działania edukacyjne

Populacja docelowa:

- Osoby w wieku reprodukcyjnym,
- Osoby aktywne seksualnie,
- Młodzież szkolna i licealna.

W niniejszym podejściu organizator skupia swoje interwencje na osobach w wieku reprodukcyjnym. Podejście nie skupia się wyłącznie na HCV oraz HBV ale także na pozostałych chorobach transmitowanych drogą płciową. Główne interwencje stanowią w tym przypadku szeroko zakrojone działania informacyjno-edukacyjne. W przypadku młodzieży przed inicjacją seksualną wprowadzone zostają warsztaty edukacyjne z użyciem specjalnie do tego celu przygotowanymi materiałami.

Europa:

Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region

Finansowanie: World Health Organization Europe

Interwencje: szeroko pojęta profilaktyka

Populacja docelowa:

- Osoby określane jako najbardziej narażone i wrażliwe na zakażenia WZW.

²³ Ministry of Health nad Family Welfare Government of India (2019) National Action Plan Combating Viral Hepatitis in India; Pozyskano z: https://mohfw.gov.in/sites/default/files/National%20Action%20Plan_Lowress_Reference%20file.pdf dostęp z: 23.01.2020

²⁴ Federal Ministry of Health (2016). Integrated Strategy for HIV, Hepatitis B and C and Other Sexually Transmitted Infections; Pozyskano z: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Strategy_HIV_HEP_STI.pdf dostęp z: 23.01.2020

W niniejszym podejściu WHO prezentuje docelowy model postępowania w krajach członkowskich planujących ograniczenie lub eradykację zakażeń WZW na swoich terenach. WHO proponuje aby każdy kraj podejmujący się walki z ww. wirusem dostosowywał ścieżkę postępowania do warunków panujących wewnątrz kraju oraz sumie dostępnych środków finansowych. Sugeruje się także, aby ścieżka ta uwzględniała takie elementy jak edukacja, działania skryningowe oraz proces immunizacji populacji narażonej.

Ukraina:

*Pilot Project for testing and treatment of Hepatitis C*²⁵

Finansowanie: Ukraine Ministry of Health

Interwencja: badania przesiewowe

Populacja docelowa:

- Populacja ogólna.

Organizator programu planuje wdrożenie programu nacelowanego na identyfikację osób z HCV. W ramach programu organizator planuje także wdrożenie procesu diagnostycznego oraz leczenia osób ze stwierdzonym HCV.

USA:

*National Viral Hepatitis Action Plan*²⁶

Finansowanie: Department of health & human services USA

Interwencje: edukacja, badania przesiewowe, szczepienia, diagnostyka, leczenie

Populacja docelowa:

- Narkomani przyjmujący narkotyki drogą dożylną,
- Rdzenna ludność Ameryki i Alaski,
- Amerykanie azjatyckiego pochodzenia oraz wyspiarze oceanu pacyficznego,
- Afroamerykanie,
- Osoby w ośrodkach penitencjarnych,
- Weterani wojenni,
- Osoby bezdomne,
- Homoseksualiści,
- Kobiety w ciąży,
- Osoby zakażone wirusem HIV oraz innymi współistniejącymi zakażeniami.

Załączone opracowanie opublikowane przez *Department of health & human services USA* zawiera w sobie wiele interwencji nacelowanych na ogólną poprawę stanu zdrowia i ograniczenie występowania HCV oraz HBV. Zakres poszczególnych działań został dostosowany do konkretnych ww. subpopulacji. Wszystkim interwencjom natomiast (m.in. badania przesiewowe, diagnostyka) towarzyszą działania edukacyjne na temat HCV i HBV.

Kanada:

Na terenie Kanady nie prowadzi się badań przesiewowych w kierunku HCV skierowanych do populacji ogólnej. Należy jednak zaznaczyć, że *Public Health Agency of Canada (PHAC)* oraz *College of Family Physicians of Canada (CFPC)* rekomendują przesiew skierowany do osób ze zwiększonym ryzykiem zakażenia HCV (w dokumencie brak odniesienia do RDT)²⁷.

²⁵ Ukraine Ministry of Health (2017). Pilot Project for testing and treatment of Hepatitis C; Pozyskano z: <http://uacrisis.org/59056-hepatitis-c>; dostęp z: 23.01.2020

²⁶ US Department of Health and Human Services. (2018). National Viral Hepatitis Action Plan: 2017-2020.

²⁷ Canadian Task Force on Preventive Health Care (2017). Recommendations on hepatitis C screening for adults. *Canadian Medical Association Journal*, 189(16), E594-E604.

Inne Kraje:**Tabela 4. Warunki w których badania w kierunku HCV i HBV są realizowane w formie POCT (*Point-of-care-testing*, wykonywane w miejscu opieki nad pacjentem)²⁸**

| Kraj | Badania POCT |
|--|--|
| Chorwacja | Populacje, które w innym wypadku nie miałyby dostępu do tych usług (<i>outreach</i>), centra dobrowolnego anonimowego wykonywania badań. |
| Estonia | Nie są stosowane. |
| Francja | Usługi związane z uzależnieniami (tylko HCV), populacje „ <i>outreach</i> ”, miejsca badań w kierunku HCV (tylko HCV, od 2016 r.). |
| Niemcy | Brak krajowego programu, ale mogą być używane w ramach poszczególnych usług. |
| Irlandia | Aktualnie realizowany program pilotażowy prowadzony w populacjach „ <i>outreach</i> ”. |
| Łotwa | Populacje „ <i>outreach</i> ”. |
| Rumunia | System więziennictwa, populacje „ <i>outreach</i> ”. |
| Anglia i Walia | Opieka podstawowa, usługi w zakresie zdrowia seksualnego, szpitale, więzienia, usługi związane z uzależnieniami. |
| Szkocja | Nie są stosowane. |
| Belgia, Bułgaria, Dania, Węgry, Włochy, Litwa, Malta, Holandia, Norwegia, Polska, Hiszpania, Szwecja | Brak informacji (nie uzyskano informacji z tych krajów). |

3.2. Wskazanie opcjonalnych technologii medycznych (zgodnie z art. 48aa ust. 7 pkt. 4)

<Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych, badań i opinii ekspertów przedstawić opcjonalne technologie medyczne mające zastosowanie w przedmiotowym zakresie>

Dostępne rekomendacje i opinie ekspertów klinicznych wskazują RDT (ang. *Rapid Diagnostic Test*) jako alternatywną metodę prowadzenia badań przesiewowych w kierunku HCV oraz HBV. Jednakże rekomendacja WHO 2017 wykazuje, że stanowią mniej efektywną metodę sktyngową ze względu na niższą czułość, swoistość oraz wrażliwość na czynniki środowiskowe. RDT stanowią drugą zalecaną metodę prowadzenia badań przesiewowych.

²⁸ European Center for Disease prevention and control (2017). Hepatitis B and C testing Activities, needs, and priorities in the EU/EEA; Pozyskano z: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/HepatitisBC-testing-in-EU-May2017.pdf> dostęp z: 24.01.2020

4. Rekomendacje kliniczne i finansowe – opis odnalezionych rekomendacji w ocenianym wskazaniu

<Przedstawić odnalezione rekomendacje kliniczne i dot. finansowania w ocenianym wskazaniu>

W tabelach poniżej (Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7) przedstawiono rekomendacje odnalezione w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach i na stronach towarzystw naukowych, którego metodologia została opisana w rozdz. 6.1. (n=14). Do poniższego zestawienia włączono wyłącznie najaktualniejsze rekomendacje/wytyczne.

Tabela 5. Zestawienie rekomendacji pod względem populacji i metodologii

| Organizacja | Rok | Populacja docelowa interwencji | Kryteria dodatkowe | Interwencje | Jakość dowodów naukowych GRADE |
|-----------------------------|------|---|--|---|--|
| PGE HBV²⁹ | 2018 | Osoby narażone na ekspozycję na wirusa HBV Uczniowie i studenci będący w grupie ryzyka wystąpienia HBV | Obecność dodatkowych czynników ryzyka związanych z zachowaniami zdrowotnymi m.in. częsta zmiana partnerów seksualnych, stosowanie narkotyków dożylnych | Badania na obecność HBeAg, HBV-DNA oraz HBsAg W nowotworze wątroby: badanie TK.NMR | Nie określono |
| AASLD³⁰ | 2018 | Osoby przynależące do grup wysokiego ryzyka wystąpienia HBV m.in. kobiety ciężarne; więźniowie; osoby z obszarów endemicznych | - | Badania na obecność HBeAg, przeciwciał HBV oraz HBsAg | Nie określono |
| ACP/CDC³¹ | 2017 | Osoby przynależące do grup wysokiego ryzyka wystąpienia HBV m.in. kobiety ciężarne; więźniowie; osoby z obszarów endemicznych | - | Badania na obecność HBeAg, przeciwciał HBV i HCV oraz HBsAg | Nie określono |
| WHO³² | 2017 | Osoby z podejrzeniem infekcji wirusem HBV | Populacje dalsze ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia HBV | RDT (<i>Rapid diagnostic test</i>) | Nie odniesiono się do ogólnej jakości rekomendacji |
| HAS³³ | 2016 | Populacje wysokiego ryzyka wystąpienia HBV | - | RDT (<i>Rapid diagnostic test</i>) w kierunku HBsAg | Nie określono |

²⁹ Flisiak, R., Halota, W., Jaroszewicz, J., Juszczyk, J., Małkowski, P., Pawłowska, M., ... & Wawrzynowicz-Syczewska, M. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku.

³⁰ Terrault, N. A., Lok, A. S., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., ... & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 67(4), 1560-1599.

³¹ Abara, W. E., Qaseem, A., Schillie, S., McMahon, B. J., & Harris, A. M. (2017). Hepatitis B vaccination, screening, and linkage to care: best practice advice from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of internal medicine*, 167(11), 794-804.

³² WHO (2017). WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

³³ Haute Autorité de Santé (2016). Place of Point-of-Care Tests (POCTs) in hepatitis B screening strategy – June 2016.

| | | | | | |
|--------------------------------|------|---|---|---|--|
| USPSTF³⁴ | 2014 | Osoby przynależące do grup wysokiego ryzyka wystąpienia HBV i HCV m.in. kobiety ciężarne; więźniowie; osoby z obszarów endemicznych | Osoby podejrzane o zakażenie wirusem HBV i HCV | Badania anty-HBs oraz anty-HBc | B |
| NICE³⁵ | 2012 | Populacja ogólna | - | Edukacja i szczepienia przeciw HBV | Nie określono |
| USPSTF³⁶ | 2019 | Kobiety w ciąży | Osoby urodzone na terenach endemicznych Osoby dorosłe | Test na HBsAg | A |
| PGE HCV³⁷ | 2019 | Dzieci ze stwierdzonym ryzykiem wystąpienia HCV | Rodzice dzieci urodzeni na terenach endemicznych HCV | Test na obecność anty-HCV i/lub HCV/RNA | Nie określono |
| AASLD/IDSA³⁸ | 2019 | Osoby dorosłe | Osoby poniżej 18 r.ż. z zachowaniami, ekspozycją lub stanami zdrowotnymi które stanowią o podwyższonym ryzyku wystąpienia HCV m.in. częste zmiany partnerów, korzystanie z dożylnych narkotyków | Ilościowe testy nakierowane na HCV-RNA | Nie określono |
| EASL³⁹ | 2018 | Populacja ogólna | - | Testy nakierowane na HCV RNA | Nie odniesiono się do ogólnej jakości rekomendacji |

³⁴ LeFevre, M. L. (2014). Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*, 161(1), 58-66.

³⁵ NICE (2012). Hepatitis B and C testing: people at risk of infection. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph43>, dostęp z 26.10.2018.

³⁶ Owens, D. K., Davidson, K. W., Krist, A. H., Barry, M. J., Cabana, M., Caughey, A. B., ... & Landefeld, C. S. (2019). Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Jama*, 322(4), 349-354.

³⁷ HCV, P. G. E., HALOTA, W., FLISIAK, R., JUSZCZYK, J., MAŁKOWSKI, P., PAWŁOWSKA, M., ... & TOMASIEWICZ, K. (2019). REKOMENDACJE LECZENIA WIRUSOWYCH ZAPALEŃ WĄTROBY TYPU CW ROKU 2019 POLSKIEJ GRUPY EKSPERTÓW HCV.

³⁸ Chung, R. T., Ghany, M. G., Kim, A. Y., Marks, K. M., Naggie, S., Vargas, H. E., ... & Fontana, R. J. (2018). Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases*.

³⁹ Pawlowsky, J. M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., ... & Wedemeyer, H. (2018). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*.

| | | | | | |
|----------------------------|------|---|---|---------------------------------------|--|
| GESA⁴⁰ | 2018 | Osoby z podejrzenie infekcji wirusem HCV | Osoby należące populacji wysokiego ryzyka zakażenia HCV m.in. więźniowie; narkomani; osoby z tatuażami/ piercingiem | Testy nakierowane na HCV RNA | Nie odniesiono się do ogólnej jakości rekomendacji |
| USPSTF⁴¹ | 2013 | Osoby z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia HCV Osoby dorosłe | - | Testy nakierowane na przeciwciała HCV | B |

⁴⁰ Gastroenterological Society of Australia (2018). Hepatitis C Virus Infection Consensus Statement Working Group. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (September 2018).

⁴¹ Moyer, V. A. (2013). Screening for hepatitis C virus infection in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*, 159(5), 349-357.

Tabela 6. Zestawienie rekomendacji w zakresie HBV

| Organizacja | Treść rekomendacji |
|---|--|
| Rekomendacje Polskie | |
| Polska Grupa Ekspertów HBV – PGE HBV 2018⁴² | <p>Metodologia: panel ekspercki</p> <p>Rekomendacja:</p> <p><u>Badania przesiewowe w celu wczesnego wykrywania raka wątrobowokomórkowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • U chorych z marskością wątroby ryzyko rozwoju HCC zmniejsza się po upływie 4 lat od uzyskania stabilnej supresji wirerii. Dlatego u osób zakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B lub C należy koniecznie wykonać badania przesiewowe [badania ultrasonograficzne (USG) wątroby co 6 miesięcy], zwłaszcza u chorych z marskością wątroby • W przypadku stwierdzenia zmiany ogniskowej w wątrobie o średnicy mniejszej niż 1 cm wykonuje się badanie USG co 3 miesiące, a w przypadku zwiększenia rozmiarów lub zmiany jej charakteru chorego powinno się skierować na czterofazowe badanie metodą tomografii komputerowej (TK) lub rezonans magnetyczny (NMR). Jeżeli zmiana ogniskowa w powtarzanych badaniach jest stabilna po roku obserwacji, można powrócić do kontroli przeprowadzanej w odstępach 6-miesięcznych. • Jeśli w przesiewowym badaniu USG stwierdza się guz ≥ 1 cm, przeprowadza się czterofazowe, dynamiczne badanie TK lub NMR. Wzmoczone unaczynienie guza uwidocznione w fazie tętnicznej z następczym wypłukaniem kontrastu w fazie żylniej świadczy o rozpoznaniu HCC. • Gdy obraz radiologiczny nie spełnia tych kryteriów, zwłaszcza przy zmianach o średnicy 1–2 cm, wykonuje się biopsję zmiany. Ze względu na znaczne trudności w różnicowaniu guzka dysplastycznego od wczesnej postaci HCC ocenę powinien przeprowadzać doświadczony patolog <p><u>Kwalifikacja do leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W kwalifikacji do leczenia 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 (<i>shear wave elastography</i> lub <i>transient elastography</i>) wątroby pozwalającą na pomiar sztywności tkanki wątrobowej wyrażonej w kPa. Należy jednak pamiętać o różnych progach odcięcia w porównaniu z innymi schorzeniami wątroby, w tym z zakażeniem HCV. W przypadku podejrzenia współistnienia chorób wątroby o innej etiologii, niezgodności wyniku badania elastograficznego ze stanem klinicznym chorego lub rozbieżności pomiędzy wynikami różnych badań różnych nieinwazyjnych zaleca się wykonanie biopsji (jeśli nie jest ona przeciwwskazana). Jej wynik ma wówczas znaczenie rozstrzygające. |

⁴² Flisiak, R., Halota, W., Jaroszewicz, J., Juszczak, J., Małkowski, P., Pawłowska, M., ... & Wawrzynowicz-Syczevska, M. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku.

| | |
|--|--|
| | <p><u>Profilaktyka przed-ekspozycyjna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Poza pracownikami ochrony zdrowia oraz uczniami i studentami szkół lub uczelni medycznych szczepieniu przeciwko WZW typu B powinny być poddane również osoby narażone na zakażenie w związku z wykonywaniem obowiązków służbowych (m.in. policjanci, strażacy, służba więzienna, żołnierze wyjeżdżający na misje, pracownicy służb komunalnych). Wskazana jest ocena odpowiedzi poszczepiennej co najmniej 4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki. Zgodnie z kodeksem pracy pracodawca ma obowiązek zapewnienia pracownikom bezpiecznego miejsca pracy. <p><u>Profilaktyka post-ekspozycyjna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Rodzaj profilaktyki po ekspozycyjnej zależy od stanu uodpornienia osoby ekspozowanej oraz statusu serologicznego źródła ekspozycji. W ramach kwalifikacji do profilaktyki zakażenia HBV u osoby będącej potencjalnym źródłem ekspozycji należy wykonać oznaczenie HBsAg (po wcześniejszym uzyskaniu zgody). U osoby ekspozowanej oznacza się HBsAg, a jeśli była wcześniej szczepiona, również miano anty-HBs. |
| Rekomendacje Zagraniczne | |
| <p>United States Preventive Services Task Force – USPSTF 2019⁴³</p> | <p>Metodologia: Przegląd systematyczny</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> W USA, nowe przypadki HBV w populacji osób dorosłych są w dużej mierze przenoszone poprzez korzystanie z dożylnych narkotyków. Jednakże najbardziej rozpowszechnione przypadki przewlekłego HBV wynikają z ekspozycji na wirusa w trakcie okresu niemowlęcego bądź dzieciństwa. Inne znaczące czynniki ryzyka infekcji HBV jest kraj pochodzenia. W USA osoby dorosłe urodzone w krajach o wysokiej zapadalności na wirusa HBV często zostawały zainfekowane w trakcie dzieciństwa. U dzieci pierwotne źródło infekcji stanowi okołoporodowa transmisja podczas porodu. Głównym sposobem prowadzenia skryningu w kierunku HBV u matek powinna być serologicznie rozpoznana obecność antygenów wirusa (HBsAg). Przesiew powinien zostać przeprowadzony podczas każdej ciąży, niezależnie od uprzedniego szczepienia przeciwko HBV oraz uprzedniego negatywnego wyniku test na obecność HBsAg. Test na HBsAg powinien zostać wdrożony już przy pierwszej wizycie porodowej. Kobiety z nieokreślonym stanem HBsAg lub z nowymi bądź trwającymi czynnikami ryzyka wystąpienia infekcji HBV powinny zostać poddane skryningowi w momencie przyjęcia do szpitala lub w innym momencie prowadzenia działań z zakresu opieki okołoporodowej. |
| <p>American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD 2018⁴⁴</p> | <p>Metodologia: przegląd systematyczny, panel ekspercki</p> <p>Rekomendacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> Skryning jest rekomendowany w przypadku osób należących do następujących grup: <ul style="list-style-type: none"> osoby z obszarów endemicznych średniego i wysokiego ryzyka, |

⁴³ Owens, D. K., Davidson, K. W., Krist, A. H., Barry, M. J., Cabana, M., Caughey, A. B., ... & Landefeld, C. S. (2019). Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Jama*, 322(4), 349-354.

⁴⁴ Terrault, N. A., Lok, A. S., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., ... & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*, 67(4), 1560-1599.

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">○ osoby urodzone w USA, które nie zostały zaszczepione jako niemowlęta, których rodzice urodzili się w regionach o bardzo wysokim prawdopodobieństwie zakażenia HBV ($\geq 8\%$),○ osoby zażywające narkotyki drogą iniekcji;○ mężczyźni mających kontakty seksualne z mężczyznami,○ osoby wymagające leczenia immunosupresyjnego,○ osoby z podwyższonym poziomem ALT lub AST o nieznannej etiologii,○ dawcy krwi, tkanek, narządów, nasienia,○ osoby ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym pacjentów poddawanych dializie, hemodializie, dializie otrzewnowej oraz pacjentów dializowanych w domu,○ wszystkie ciężarne kobiety,○ dzieci matek z pozytywnym wynikiem HBsAg,○ osoby zakażone HCV, HIV,○ osoby mieszkające, dzielące igły oraz utrzymujące kontakty seksualne z osobami HBsAg-pozytywnymi,○ osoby aktywnie seksualnie, które nie pozostają w monogamicznych, długoterminowych relacjach (> 1 partner seksualny przez ostatnie 6 m-cy),○ osoby leczące się na choroby przenoszone drogą płciową,○ pracowników ochrony zdrowia i bezpieczeństwa publicznego narażonych na kontakt z krwią i płynami ustrojowymi,○ mieszkańców i pracowników placówek dla osób niepełnosprawnych,○ osoby podróżujące do krajów o umiarkowanym lub wysokim rozpowszechnieniu HBV,○ osoby przebywające w zakładach karnych,○ niezszczone osoby z cukrzycą w wieku od 19 do 59 lat. <ul style="list-style-type: none">• Osoby, w przypadku, których badania przesiewowe wskazały na negatywny wynik anty-HBs powinny zostać zaszczepione.• Skryning winien być prowadzony przy wykorzystaniu tak HBsAg oraz Anty-HBs.• Badania przesiewowe są zalecane u wszystkich osób urodzonych w krajach o częstości wykrywania HBsAg powyżej 2%, w tym osoby urodzone w USA nie zaszczepione podczas okresu niemowlęcego, których rodzice urodzili się na terenach endemicznych HBV ($\geq 8\%$, kobiety w ciąży, osoby przyjmujące leki immunosupresyjne oraz osoby będące w wyszczególnionych wyżej grupach ryzyka.• Skryning nacelowany na anty-HBs aby określić wcześniejsze narażenie nie jest rutynowo zalecany ale stanowi przy tym istotny test u pacjentów zakażonych wirusem HIV, które w niedługim czasie zostaną poddane leczeniu HCV, z użyciem leków przeciw nowotworowych, z użyciem innych terapii immunosupresyjnych lub dializ nerkowych bądź transfuzji krwi.• Osoby z dodatnim wynikiem HBsAg powinny zostać poinformowane na temat swojego stanu oraz ryzyka transmisji choroby na inne osoby z bliskiego im otoczenia. |
|--|---|

| | |
|--|--|
| <p>American College of Physicians/ Centers for Disease Control and Prevention – ACP/CDC 2017⁴⁵</p> | <p>Metodologia: przegląd wytycznych klinicznych, przeglądów systematycznych, RCTs, badań interwencyjnych (okres styczeń 2005 – czerwiec 2017)</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinicyści powinni poddawać skryningowi (HBsAg, anty-HBc, anty-HBs) w kierunku HBV osoby z grup wysokiego ryzyka: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby urodzone w krajach, gdzie rozpowszechnienie HBV wynosi $\geq 2\%$, ○ mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami, ○ osoby zażywające narkotyki drogą iniekcji, ○ osoby HIV-pozytywne, ○ domownicy lub partnerzy seksualni osób zakażonych HBV, ○ osoby wymagające leczenia immunosupresyjnego, ○ osoby ze schyłkową niewydolnością nerek (w tym pacjenci hemodializowani), ○ dawcy krwi oraz tkanek, ○ osoby zakażone HCV, ○ osoby z podwyższonym poziomem aminotransferazy alaninowej (≥ 19 IU/L w przypadku kobiet oraz ≥ 30 IU/L w przypadku mężczyzn), ○ więźniowie, ○ kobiety w ciąży, ○ dzieci matek zakażonych HBV. • W odniesieniu do wszystkich osób zakażonych HBV (HBsAg-dodatnich), lekarze powinni zapewnić im, bądź też skierować je na świadczenia z zakresu poradnictwa potestowego oraz opiekę ukierunkowaną na wzw B. |
| <p>World Health Organization – WHO 2017⁴⁶</p> | <p>Metodologia: przegląd systematyczny, panel ekspercki</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szybkie testy diagnostyczne – RDT (rapid diagnostic test) są to testy immunologiczne wykrywające przeciwciała lub antygeny, z reguły dające wynik badania w czasie krótszym niż 30 minut. Większość RDT może być wykonana z krwi pełnej kapilarnej pobranej z palca, ale także z krwi pełnej pobranej z żyły, z surowicy lub osocza. Ze względu na swoją prostotę, koszty i szybkość wykonania, mogą być przeprowadzane przez wyszkolone osoby lub pracowników opieki zdrowotnej, bez konieczności pobierania krwi z żyły. |

⁴⁵ Abara, W. E., Qaseem, A., Schillie, S., McMahon, B. J., & Harris, A. M. (2017). Hepatitis B vaccination, screening, and linkage to care: best practice advice from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of internal medicine*, 167(11), 794-804.

⁴⁶ WHO (2017). WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

- WHO zaznacza, że RDT o zapewnionej jakości są szczególnie przydatne, w sytuacjach, gdzie konwencjonalne laboratoryjne badania diagnostyczne, nie są dostępne lub osiągalne. RDT mogą być zastosowane w programach skierowanych do „dalszych populacji” (*outreach programs*) np. w warunkach więziennictwa, u osób przyjmujących narkotyki.
- WHO zaznacza, że bardzo ważne jest, aby zawsze zapoznać się z instrukcjami producenta dotyczącymi konkretnych zaleceń dotyczących pobierania próbek. WHO w swoich rekomendacjach informuje, że szybkie testy na ogół nie są odpowiednie do badania dużej liczby próbek krwi. Odczyt wyników jest zależny od subiektywnej oceny i niemożliwe jest przechowywanie żadnych otrzymanych oryginalnych wyników testu (próbek pobranego materiału).
- WHO zaznacza, że laboratoryjne badania immunologiczne na przeciwciała i/lub antygeny (EIA – enzyme immunoassay, CLIA – chemoluminescence immunoassay i ECL – electrochemoluminescence assay) są najlepsze i najbardziej efektywne kosztowo w sytuacjach, gdzie dziennie wykonuje się ponad 40 badań. Badania te mogą być wykonywane w różnych sytuacjach – od laboratoriów wykonujących badania przesiewowe, na dużej liczbie próbek, przy pełnej automatyzacji, przez średnie laboratoria nie w pełni zautomatyzowane, do małych laboratoriów, takich jak te na odległych obszarach, które przeprowadzają niewielką liczbę testów manualnie.

Testy potwierdzające zakażenie wskazywane przez WHO:

- W przypadku anty-HCV – liniowe testy immunologiczne (*line immunoassays*) lub immunoblot są technikami serologicznymi wykonywanymi w celu potwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko HCV, które zostały już wykryte w innych testach serologicznych. Zastosowanie testów potwierdzających powinno być w stanie zapewnić ostateczny wynik. Testy te potwierdzają jedynie serostatus i nie mogą być stosowane do diagnozowania czynnej infekcji wirusa HCV.

Wady i zalety różnych typów testów

| Test | Zalety | Wady |
|--|--|--|
| Laboratoryjne testy immunologiczne (EIA, CLIA, ECL) | <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie najlepsza kliniczna/ diagnostyczna i analityczna czułość/ specyficzność wobec HBsAg, • Wysoka wydajność (powyżej 40 badań/1 operatora), • Wysoka wydajność dzięki zastosowaniu automatycznych immunoanalizatorów, • Obiektywny, zautomatyzowany odczyt wyników (ale nie w przypadku testów liniowych lub prostych testów), • Wewnętrzna kontrola jakości testów. | <ul style="list-style-type: none"> • Wymaga zaplecza laboratoryjnego (np. inkubatory, immunoanalizatory), • Wymaga wykwalifikowanych analityków laboratoryjnych, • Odczynniki wymagają chłodzenia, • Wymaga nakłucia w celu pobrania próbki, • Czas wykonania ok. 3 godzin. |
| Szybkie testy diagnostyczne RDT | <ul style="list-style-type: none"> • Dostępne na najniższym poziomie systemu opieki zdrowotnej, • Nie wymaga specjalnych urządzeń laboratoryjnych, • Mogą być przeprowadzane przez wyszkolone osoby (niezwiązane z medycyną) | <ul style="list-style-type: none"> • Niższa kliniczna i analityczna czułość/ specyficzność wobec HBsAg, • Niższa czułość w określonych populacjach takich jak osoby poddawane immunosupresji w tym osoby HIV-pozytywne, • Nieefektywna kontrola jakości w obrębie wykonywanego testu tj. większość RDT nie ma |

| | | | |
|--|---|---|---|
| | | <p>i pracowników ochrony zdrowia, a także techników laboratoryjnych,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mogą być zastosowane mniej inwazyjne metody pobrania próbki (np. krew z palca lub płyny z jamy ustnej), • W przypadku testów przeprowadzanych w punkcie opieki medycznej lub w jego pobliżu możliwe są wyniki tego samego dnia, co może zmniejszyć liczbę osób, które zostały „utracone” w oczekiwaniu na wynik, a zatem nie otrzymują wyników testów, • Można przechowywać w temperaturze 2-30°C. | <p>możliwości kontrolowania poprawności aplikowania badanej próbki,</p> <ul style="list-style-type: none"> • W większości RDT brak zewnętrznych odczynników kontrolnych zestawu testowego do kontroli jakości, ale z pewnymi wyjątkami, np. test Oraquick, • Na stabilność warunków wykonywania badania mają wpływ czynniki środowiskowe np. temperatura (ciepło), wilgotność, warunki przechowywania, • Subiektywny odczyt i interpretacja wyników, • Wymaga ręcznej transkrypcji wyników badań do rejestru laboratoryjnego/ rejestru badań. |
| | <p>Badanie kwasów nukleinowych [Nucleic acid testing (NAT) technologies]</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Może być stosowany w punkcie opieki zdrowotnej lub w jego pobliżu, • Mogą być przeprowadzane przez wyszkolone osoby (niezwiązane z medycyną) i pracowników ochrony zdrowia, a także techników laboratoryjnych, • Mogą być zastosowane mniej inwazyjne metody pobrania próbki (nie wymaga nakłucia), • Można przechowywać w temperaturze 2-30°C. | <ul style="list-style-type: none"> • Obecnie wymaga urządzeń laboratoryjnych i sprzętu, • Wymaga wykwalifikowanego personelu (techników laboratoryjnych), • Odczynniki wymagają chłodzenia, • Generalnie wymaga nakłucia w celu pobrania próbki, • Czas wykonania ok. 3 godzin. |

Rekomendacje dot. testów w kierunku przewlekłego zakażenia HBV:

- W diagnostyce przewlekłej infekcji HBV u dorosłych, młodzieży i dzieci (powyżej 12 m.ż.) rekomenduje się testy serologiczne (RDT lub immunologiczne testy laboratoryjne tj. EIA, CLIA, ECL), spełniające minimalne wymagania jakości, bezpieczeństwa i standardów wykonywania, wykrywające antygeny HBs (HBsAg) (silna rekomendacja, niska/umiarkowana jakość dowodów*).
- W warunkach, gdzie testy laboratoryjne są aktualnie dostępne i możliwe do wykonania, WHO rekomenduje immunologiczne laboratoryjne testy jako testy preferowane (pierwszego wyboru) (silna rekomendacja, niska/umiarkowana jakość dowodów*).
- W warunkach, gdzie jest ograniczony dostęp do laboratoryjnego przeprowadzania testów i/lub w populacjach, w których dostęp do szybkich testów ułatwiłby dostęp do opieki i leczenia, w celu poprawy dostępu, stosowanie testów RDT jest zalecane (silna rekomendacja, niska/umiarkowana jakość dowodów*).
- W warunkach lub populacjach, gdzie seroprewelencja HBsAg $\geq 0,4\%$, rekomendowane jest pojedyncze badanie w celu wykrycia HBsAg, przed dalszą oceną HBV DNA i oceną zaawansowania choroby wątroby (rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów*).
- W warunkach lub populacjach z niską seroprewelencją HBsAg $< 0,4\%$, potwierdzenie dodatniego wyniku testu HBsAg tym samym testem immunologicznym z etapem neutralizacji lub drugim innym testem RDT, może być rozważone (rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów*).

| | |
|---|--|
| | <p><u>Uzasadnienie WHO dla rekomendacji nt. testów RDT w kierunku HBsAg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa WHO opracowująca wytyczne uznała, że mimo znaczącej heterogeniczności i suboptymalnej analitycznej czułości niektórych RDT HBsAg, rozszerzenie stosowania dobrych jakościowo testów RDT, ma duży potencjał w badaniach w kierunku HBsAg w warunkach słabego dostępu lub braku infrastruktury laboratoryjnej (gdzie można by przeprowadzić badanie laboratoryjne EIA) np. w odległych lokalizacjach lub trudnodostępnych populacjach. • Stosowanie testów RDT może być również wskazane w krajach o wysokim dochodzie, celem zwiększenia wykonywanych badań w populacjach, które mogą być niechętnie do badania lub mogą mieć słaby dostęp do usług opieki zdrowotnej (np. osoby przyjmujące dożylnie narkotyki), a także w programach skierowanych do „dalszych populacji” (np. więźniowie). • Powody kwestionujące stosowanie testów RDT obejmują ograniczoną dostępność testów RDT o wysokiej jakości w wykrywaniu HBsAg, ograniczoną czułość analityczną w porównaniu do metod laboratoryjnych, a także to, że niewiele testów RDT HBsAg spełnia kryteria analitycznej czułości wymagane przez Unię Europejską (LoD 0,130 IU/mL). Jednakże, Grupa WHO opracowująca wytyczne uznała, że korzyści wynikające z badań RDT w zakresie zwiększonego dostępu, mogłyby złagodzić potencjalne szkody związane z mniejszą dokładnością, szczególnie w przypadku uważnego wyboru konkretnych testów RDT spełniających minimalne kryteria ich działania. • Koszt odczynników do testów na HBsAg są podobne w testach RDT (od 0,95\$ [dolar amerykański] do 3\$) i EIA (od 0,4\$ do 2,8\$). EIA wymaga dodatkowej infrastruktury laboratoryjnej. <p>* Oparto o system GRADE</p> |
| <p>Haute Autorité de Santé – HAS 2016⁴⁷</p> | <p>Metodologia: Raport HTA</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HAS w swoich rekomendacjach informuje, że obecnie (stan na 2016 r.) we Francji dostępny jest jedynie jeden szybki test w kierunku HBsAg tj. Vikia® HBsAg test Biomérieux, France. • HAS wspomina, że test Toyo anti-HBs Ab® Turklab, uzyskał oznaczenie CE, jednak nie jest aktualnie dostępny we Francji. • Stwierdzono, że 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 zwraca uwagę na to, że stosowanie testów HBV w miejscu opieki nad pacjentem (POCT) jest zalecane jako komplementarny skryning dla konwencjonalnego skryningu laboratoryjnego w populacjach wysokiego ryzyka i u osób, które ze względu na odległość nie mają powszechnego dostępu do standardowych badań laboratoryjnych. Populacje te stanowią: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby z obszarów endemicznych średniego i wysokiego ryzyka, ○ osoby przyjmujące narkotyki, ○ osoby już zarażone wirusem HIV lub HCV, które nie są pod stałą opieką lekarską, |

⁴⁷ Haute Autorité de Santé (2016). Place of Point-of-Care Tests (POCTs) in hepatitis B screening strategy – June 2016.

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby przebywające w areszcie, ○ osoby świadczące usługi seksualne, ○ osoby najbardziej odizolowane i podatne na zagrożenia, znajdujące się w zagrażających/niepewnych sytuacjach, ○ osoby przebywające w ośrodkach odwykowych, miejscach pomocy medyczno-społecznej, ○ osoby poddane resocjalizacji lub osoby marginalizowane, do których jest trudno dotrzeć (populations hard-to-reach). • HAS zaznacza, że pozytywny wynik testu HBsAg POCT wskazuje na prawdopodobny aktywny charakter infekcji wirusowej. Osoby z pozytywnym wynikiem powinny być kierowane do specjalistycznej opieki, gdzie możliwe jest wykonanie pełnej diagnostycznej oceny serologicznej (z potwierdzeniem dodatniego wyniku HBsAg za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA), jak również oceny uszkodzenia wątroby przed podjęciem decyzji o leczeniu. Negatywny wynik testu POCT HBsAg, co najmniej 3 miesiące po przypuszczalnej dacie zakażenia, sugeruje brak zakażenia; jednak tylko wyniki badań laboratoryjnych mogą ostatecznie potwierdzić wynik. • Osoby badane należy zachęcać do poddania się przesiewowym badaniom laboratoryjnym w centrach medycznych lub bezpłatnych ośrodkach przesiewowych i diagnostycznych umożliwiającym wykonanie badań trzech markerów zakażenia i określenia potrzeb w zakresie szczepienia. |
| <p>United States Preventive Services Task Force – USPSTF 2014⁴⁸</p> | <p>Metodologia: przegląd systematyczny, panel ekspercki</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • USPSTF rekomenduje przeprowadzanie skryningu w kierunku HBV jedynie w przypadku osób z grup wysokiego ryzyka, tj.: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby urodzone w krajach i regionach z wysokim prawdopodobieństwem zakażenia HBV ($\geq 2\%$), ○ osoby urodzone w USA, które nie zostały zaszczepione jako niemowlęta, których rodzice urodzili się w regionach o bardzo wysokim prawdopodobieństwie zakażenia HBV ($\geq 8\%$), takich jak region Subsaharyjski Afryki oraz centralna i południowoschodnia Azja, ○ osoby zakażone HIV, ○ osoby stosujące narkotyki dożylnie, ○ mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami, ○ domownicy lub partnerzy seksualni osób zakażonych HBV. • Rekomenduje się stosowanie badania HBsAg w skryningu zakażeń HBV. • Badania anty-HBs oraz anty-HBc mogą być również wykonane w celu zróznicowania infekcji od odpowiedzi immunologicznej. • Przewlekłe zakażenie HBV charakteryzuje się utrzymywaniem się HBsAg przez co najmniej 6 miesięcy. |

⁴⁸ LeFevre, M. L. (2014). Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*, 161(1), 58-66.

| | |
|--|---|
| <p>National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2012⁴⁹</p> | <p>Metodologia: przegląd systematyczny</p> <p>Rekomendacja:</p> <p><u>Podnoszenie świadomości w zakresie HBV i HCV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się podejmowanie działań mających na celu podniesienie świadomości populacji ogólnej nt. HBV i HCV, w tym dotyczących: <ul style="list-style-type: none"> ○ głównych dróg zakażenia i transmisji wirusów, ○ szczepień przeciwko WZW B, ○ korzyści wynikających z wczesnej diagnozy i leczenia, w tym roli wczesnego podjęcia leczenia w zapobieganiu poważnym chorobom takim jak przewlekłe choroby wątroby oraz rak wątroby, ○ specyfiki chorób przewlekłych, w tym braku ich bezobjawowości, szczególnie we wczesnych stadiach. • Lokalne i narodowe kampanie edukacyjne powinny również dotyczyć powszechnych nieporozumień w zakresie ryzyka WZW B i C, które mogą stanowić barierę w poddawaniu się badaniom przez pacjentów. Bariery te obejmują przekonanie, że leczenie nie jest skuteczne lub że nie jest ono konieczne do czasu zaostrzenia choroby. W kampaniach powinno się również podkreślać fakt, że leczenie jest poufne oraz powinny poruszać tematykę stygmatyzacji osób zakażonych • Ważne jest, aby tego typu kampanie były dostosowane do wieku, pochodzenia oraz wyznania uczestników, oraz powinno się brać pod uwagę ich potrzeby w zakresie formy i języka w jakim przekazywane będą informacje w ramach kampanii. • W odniesieniu do osób z grup ryzyka, programy dotyczące podnoszenia świadomości w zakresie HBV i HCV powinny być skoordynowane i opierać się na partnerstwie różnych instytucji. • Kreatorzy zdrowia publicznego powinni promować wykonywanie badań i poddawanie się szczepieniom w społecznościach lokalnych. <p><u>Dot. Szczepień przeciwko WZW B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lekarze POZ i pielęgniarki powinni oferować szczepienia przeciwko WZW B osobom z negatywnym wynikiem testu na obecność HBV, jednak pozostającym w grupie podwyższonego ryzyka zakażenia. • Wszystkim więźniom oraz zatrzymanym imigrantom powinno się oferować wykonanie szczepień przeciwko WZW B w momencie rozpoczęcia pobytu w więzieniu lub ośrodku dla uchodźców. • Osoby pracujące z narkomanami powinny proponować swoim podopiecznym szczepienia przeciwko WZW B. • Kreatorzy zdrowia publicznego powinni dbać o to, aby rekomendacje w zakresie profilaktyki HBV wśród dzieci urodzonych przez matki chorujące na przewlekłe WZW B były lokalnie implementowane przez lekarzy. |
|--|---|

⁴⁹ NICE (2012). Hepatitis B and C testing: people at risk of infection. Pozyskano z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph43>, dostęp z 26.10.2018.

Tabela 7. Zestawienie rekomendacji w zakresie HCV

| Organizacja | Treść rekomendacji |
|---|--|
| Rekomendacje Polskie | |
| Polska Grupa Ekspertów HCV – PGE HCV 2019 ⁵⁰ | <p>Metodologia: panel ekspercki</p> <p>Rekomendacja:</p> <p><u>Zakażenia wirusem WZW typu C u dzieci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci matek zakażonych HCV powinny być rutynowo badane w kierunku zakażeń tym wirusem. Rekomenduje się leczenie zakażeń HCV u wszystkich dzieci nieleczonych oraz z wcześniejszym niepowodzeniem terapii anty-HCV. • Ocena histopatologiczna wątroby nie jest obligatoryjnym kryterium kwalifikacji do leczenia. Podstawowym schematem terapeutycznym w tym przypadku są terapie beziterferonowe, jednak brakuje obiektywnych badań klinicznych w grupie od 3 do 12 roku życia. Do czasu jednoznacznych rozstrzygnięć należy rozważyć możliwość odroczenia terapii i wdrożenia jej po ukończeniu 12 r. życia. • Decyzja o rozpoczęciu terapii u dzieci <12 roku życia powinna być indywidualizowana na podstawie genotypu HCV, zaawansowania choroby wątroby (ocenanego na podstawie biopsji wątroby), potencjalnych działań niepożądanych, historii wcześniejszego leczenia i obecności chorób towarzyszących. • Dzieci te powinny być kierowane do ośrodków wyspecjalizowanych w leczeniu dzieci z PZW typu C w celu rozważenia terapii beziterferonowej. <p><u>Rozpoznanie zakażenia wirusem HCV:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jedynym obiektywnym kryterium rozpoznawania HCV jest wystąpienie jego wykładników laboratoryjnych (podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, obecność anty-HCV i/lub HCV/RNA) u osoby wcześniej seronegatywnej lub po udokumentowanej ekspozycji na zakażenie HCV. • Należy pamiętać, że jeśli HCV-RNA wykrywa się już po 1-3 tygodniach od zakażenia, to przeciwciała anty-HCV dopiero po 4-10 tygodniach. W okresie pojawienia się pierwszych objawów klinicznych anty-HCV są obecne tylko 50%-70% chorych. U części z nich przeciwciała anty-HCV w ogóle nie występują, stąd o zakażeniu przesadza niekiedy wyłączenie obecności HCV-RNA w surowicy • Decyzja o wyborze schematu terapeutycznego musi uwzględniać aktualną dostępność, skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. Pacjent powinien być poinformowany o czasie trwania terapii, potencjalnych działaniach niepożądanych każdego z leków, możliwych interakcjach z innymi stosowanymi przez niego lekami i znaczeniu przestrzegania zalecanego reżimu leczenia oraz zasadach kontynuowania i przerywania. |
| | Rekomendacje Zagraniczne |

⁵⁰ HCV, P. G. E., HALOTA, W., FLISIAK, R., JUSZCZYK, J., MAŁKOWSKI, P., PAWŁOWSKA, M., ... & TOMASIEWICZ, K. (2019). REKOMENDACJE LECZENIA WIRUSOWYCH ZAPALEŃ WĄTROBY TYPU CW ROKU 2019 POLSKIEJ GRUPY EKSPERTÓW HCV.

| | |
|---|---|
| <p>American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD/IDSA 2019⁵¹</p> | <p>Metodologia: przegląd systematyczny, panel ekspercki</p> <p>Rekomendacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się przeprowadzenie pojedynczego badania skryningowego nakierowanego na HCV u każdego kto ukończył 18 r.ż. (Grade I; B) • Jednorazowe badanie przesiewowe HCV powinno zostać przeprowadzone u każdej osoby poniżej 18 r.ż. z zachowaniami, ekspozycją lub stanami zdrowotnymi, które stanowią o podwyższonym ryzyku wystąpienia HCV (Grade I; B) • Zaleca się okresowe powtarzanie badań skryningowych HCV u wszystkich osób z zachowaniami, ekspozycją lub stanami zdrowotnymi stanowiącymi o podwyższonym ryzyku narażenia na styczność z HCV (IIa; C) • Coroczne testy na obecność zakażenia HCV są zalecane dla wszystkich osób które zażywają dożylne narkotyki oraz dla mężczyzn ze stwierdzonym zakażeniem HIV którzy współżyją z innymi mężczyznami (IIa; C) • Testy na obecność przeciwciał HCV z reakcją łańcucha polimerazy jest zalecanym sposobem prowadzenia badań przesiewowych nakierowanych na HCV (I,A) • Zaleca się aby pośród osób z negatywnym wynikiem przeciwciał HPV, które zostały narażone na kontakt z HCV w przeciągu ostatnich 6 miesięcy, test na HCV-RNA lub dalsze testy nakierowane na te przeciwciała były prowadzone w kolejnych 6 miesiącach lub dłużej. (I; C) • Pośród osób z ryzykiem ponownej infekcji związanej ze spontanicznym kontaktem lub z klirensen wirusowym powiązany z leczeniem, testy przesiewowe na obecność HCV-RNA są rekomendowane z uwagi na spodziewany dodatni wynik testu na obecność przeciwciał HCV (I; C) • Osoby ze stwierdzoną obecnością przeciwciał HCV oraz z negatywnym wynikiem na obecność HCV-RNA poprzez reakcję łańcuchową polimerazy powinni zostać poinformowani o braku dowodów na obecność (aktywnego) wirusa HCV ale nie są przy tym odporni na zakażenie (I,A) • Ilościowe testy nakierowane na HCV-RNA są zalecane przed rozpoczęciem terapii antywirusowej w celu udokumentowania początkowego poziomu wirerii (I;A) • Przesiew na genotypy HCV mogą być brane pod uwagę u pacjentów, u których inne rekomendacje nie mają zastosowania (I;A) • Osoby z obecnym zakażeniem HCV powinni zostać edukowani we wskazanym zakresie oraz otrzymać interwencje zapobiegające rozwojowi choroby wątroby oraz jej transmisji (IIa; B) • Abstynencja od alkoholu oraz, jeśli są wymagane, interwencje służące ograniczeniu spożycia alkoholu powinny zostać sugerowane każdemu zakażonemu HCV (IIa; B) • Każda osoba z infekcją HCV powinna poddać się edukacji na temat zapobieganiu przenoszeniu HCV na innych (I; C) • Ewaluacja z użyciem nieinwazyjnych markerów przy zaawansowanym włóknieniu są rekomendowane dla każdego kto został zainfekowany wirusem HCV, jako ułatwienie we właściwym podejmowaniu decyzji dotyczącej leczenia HCV, strategii postępowania oraz określenia potrzeb podjęcia dodatkowych działań w leczeniu marskości wątroby (I; A) |
|---|---|

⁵¹ Chung, R. T., Ghany, M. G., Kim, A. Y., Marks, K. M., Naggie, S., Vargas, H. E., ... & Fontana, R. J. (2018). Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clinical infectious diseases*.

- Ewaluacja innych stanów mogących powodować marskość wątroby, włączając w to infekcję HBV oraz HIV, jest zalecana u wszystkich osób zakażonych HCV (IIb; B)
- Badania przesiewowe u dzieci:
- Każde dziecko urodzone przez kobietę z ostrą bądź przewlekłą formą HCV powinno zostać przebadane pod tym kątem. Przesiew na obecność przeciwciał jest zalecany w lub po ukończeniu przez dziecko 18 miesiąca życia. (I; A)
 - Testy na obecność HCV-RNA mogą zostać wzięte pod uwagę w pierwszym roku życia, lecz nie określono jak dotąd optymalnego momentu ich wdrożenia (IIa; C)
 - Testy na obecność HCV-RNA mogą być brane pod uwagę najwcześniej w 2 miesiącu życia (IIa; B)
 - Powtarzalne testy na HCV-RNA przed ukończeniem przez dziecko 18 r.ż. nie są zalecane (III; A)
 - Dzieci z wynikiem negatywnym na obecność HCV po upływie 18 miesięcy powinny zostać poddane ponownemu testowi na HCV-RNA po osiągnięciu 3 roku życia w celu ostatecznego potwierdzenia przewlekłego zakażenia HCV (I; A)
 - Rodzeństwo dzieci z pionowo nabytym przewlekłym HCV powinny zostać poddane przesiewowi na obecność wirusa HCV, jeśli dziecko urodziło się z tej samej matki (I:C)

Jakość rekomendacji:

| Klasyfikacja | Opis |
|--------------------------|--|
| Klasa I | Stan w którym istnieją dowody naukowe dla interwencji oraz/lub istnieje konsensus ekspertów dla jej skuteczności i przydatności |
| Klasa II | Stan w którym istnieją sprzeczne dowody naukowe dla danej interwencji i/lub istnieje różnica w opiniach na temat przydatności i efektywności leczenia. <ul style="list-style-type: none"> • IIa – Liczba dowodów/opinii stanowi o użyteczności/efektywności interwencji • IIb – Użyteczność/skuteczność interwencji ma słabe oparcie w dowodach/ opiniach |
| Klasa III | Stan w którym dowody i/lub ogólne umowy na temat danej interwencji/leczenia wskazują na jej brak skuteczności /efektywności oraz że w niektórych przypadkach może ona być szkodliwa: <ul style="list-style-type: none"> • Brak korzyści – procedury/testy nie są pomocne a leczenie nie posiada udokumentowanych korzyści • Szkody – procedury/testy prowadzi do zwiększenia kosztów korzyści bądź prowadzi do szkód a leczenie jest szkodliwe |
| Jakość dowodów naukowych | Opis |
| Poziom A | Otrzymane dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz. Bibliografia użyta do oszacowania jakości |

| | | dowodów naukowych musi zostać przedstawiona i zacytowana wraz z rekomendacją | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|---------|----------------|------|----------|--------|--|----------|-------------|--|----------|-------|---|---------|-------------------|------|
| | Poziom B | Dane otrzymane z pojedynczych randomizowanych lub nierandomizowanych badań. Bibliografia użyta do oszacowania jakości dowodów naukowych musi zostać przedstawiona i zacytowana wraz z rekomendacją | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Poziom C | Konsensus opinii eksperckich, studia przypadków lub uznane za standard opieki. | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>European Association for the Study of the Liver – EASL 2018⁵²</p> | <p>Metodologia: Panel ekspercki</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> Oznaczanie przeciwciał anti-HCV stanowi pierwszą linię diagnostyczną dla zakażeń wirusem HCV (A1). W przypadku podejrzenia ostrego zapalenia wątroby typu C, wśród pacjentów z obniżoną odpornością oraz w przypadku pacjentów poddawanych hemodializie badanie HCV RNA powinno być wykonywane jako element oceny wstępnej (A1). W przypadku wykrycia przeciwciał anti-HCV, wynik powinien być potwierdzony przez badanie HCV RNA (dolna granica wykrywalności ≤15 IU/ml) (A1). Strategie badań przesiewowych w kierunku zakażeń HCV powinny opierać się na ocenie lokalnej sytuacji epidemiologicznej w zakresie rozpowszechnienia zakażeń HCV. Najbardziej pożądane są strategie w skali kraju (A1). Skryning w kierunku zakażeń HCV powinien opierać się na badaniach anti-HCV za pomocą testów immunoenzymatycznych (A1). Szybkie testy diagnostyczne (RDTs) przy użyciu surowicy, osocza, krwi z palca bądź śliny jako materiału do badania, mogą być zastosowane zamiast klasycznych badań immunoenzymatycznych, w celu ułatwienia skryningu w kierunku przeciwciał anti-HCV, a co za tym idzie poprawienia dostępu do opieki (A2). Jeżeli wykryte zostaną przeciwciała anti-HCV, należy wykonać badanie HCV RNA (lub ewentualnie HCV-Ag) w celu identyfikacji pacjentów z bieżącą infekcją (A1). <p>Klasyfikacja rekomendacji:</p> <table border="1" data-bbox="539 1054 2069 1305"> <thead> <tr> <th>Stopień</th> <th>Jakość dowodów</th> <th>Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Wysoka</td> <td>Jest mało prawdopodobne aby dalsze badania zmieniły oszacowane wyniki.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Umiarkowana</td> <td>Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na oszacowane wyniki i mogą je zmienić.</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Niska</td> <td>Jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na oszacowane wyniki.</td> </tr> <tr> <th>Stopień</th> <th>Siła rekomendacji</th> <th>Opis</th> </tr> </tbody> </table> | | Stopień | Jakość dowodów | Opis | A | Wysoka | Jest mało prawdopodobne aby dalsze badania zmieniły oszacowane wyniki. | B | Umiarkowana | Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na oszacowane wyniki i mogą je zmienić. | C | Niska | Jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na oszacowane wyniki. | Stopień | Siła rekomendacji | Opis |
| Stopień | Jakość dowodów | Opis | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | Wysoka | Jest mało prawdopodobne aby dalsze badania zmieniły oszacowane wyniki. | | | | | | | | | | | | | | | |
| B | Umiarkowana | Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na oszacowane wyniki i mogą je zmienić. | | | | | | | | | | | | | | | |
| C | Niska | Jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na oszacowane wyniki. | | | | | | | | | | | | | | | |
| Stopień | Siła rekomendacji | Opis | | | | | | | | | | | | | | | |

⁵² Pawlotsky, J. M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., ... & Wedemeyer, H. (2018). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. Journal of Hepatology.

| | | | |
|---|---|-------|---|
| | 1 | Silne | Czynniki wpływające na siłę rekomendacji zawierają jakość dowodów, istotne dla pacjenta punkty końcowe oraz koszty. |
| | 2 | Słabe | Niepewność ze względu na zmienność preferencji i wartości. Rekomendacja podejmowana z mniejszą pewnością, wyższymi kosztami lub zużyciem zasobów. |
| <p>Gastroenterological Society of Australia – GESA 2018⁵³</p> | <p>Metodologia: panel ekspercki</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osobom seronegatywnym ze zwiększonym ryzykiem transmisji HCV zaleca się coroczne badanie przesiewowe w kierunku zakażenia HCV (A1*). • Odpowiednim wstępnym testem przesiewowym w kierunku HCV jest test serologiczny HCV (na przeciwciała) (A1*). • W przypadku wykrycia przeciwciał HCV, wynik powinien być potwierdzony przez badanie HCV RNA, przy użyciu czułego PCR (A1*). • Przewlekłe zakażenie HCV zdefiniować można na podstawie powtarzającego się dodatniego wyniku na anty-HCV oraz HCV-RNA z czasem trwania infekcji dłuższym niż 6 miesięcy (A1*). • Osoby seropoztywne z niewykrywalnym HCV-RNA oraz z ryzykiem transmisji HCV powinny być poddawane corocznemu skryningowi w kierunku zakażenia HCV przy wykorzystaniu HCV-RNA (PCR) (A1*). • Populacja, która powinna zostać rozważona w skryningu w kierunku HCV są: <ul style="list-style-type: none"> ○ osób zażywających narkotyki drogą iniekcji, lub które kiedykolwiek zażywały narkotyki ww. drogą, ○ osoby pozbawione wolności, ○ osoby posiadające tatuaż lub z piercingiem, ○ 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, ○ dzieci matek zakażonych HCV, ○ partnerzy seksualni osób zakażonych HCV (osoby z grup zwiększonego ryzyka transmisji HCV, np. mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami, osoby z koinfekcją HIV/HCV), ○ osoby zakażone HIV, HB, ○ osoby z objawami chorób wątroby, ○ osoby, które doznały urazu spowodowanego igłą, ○ migranci z krajów o wysokiej częstotliwości występowania zakażeń (Egipt, Pakistan, Europa Środkowo-Wschodnia, Afryka oraz Azja). | | |

⁵³ Gastroenterological Society of Australia (2018). Hepatitis C Virus Infection Consensus Statement Working Group. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (September 2018).

| | | | |
|--|--|---|---|
| | <u>Klasyfikacja rekomendacji:</u> | | |
| | Stopień | Jakość dowodów | Opis |
| | A | Wysoka | Jest mało prawdopodobne aby dalsze badania zmieniły oszacowane wyniki. |
| | B | Umiarkowana | Dalsze badania mogą mieć istotny wpływ na oszacowane wyniki i mogą je zmienić. |
| | C | Niska | Jest bardzo prawdopodobne, że dalsze badania będą miały istotny wpływ na oszacowane wyniki. |
| | Stopień | Siła rekomendacji | Opis |
| | 1 | Silne | Czynniki wpływające na siłę rekomendacji zawierają jakość dowodów, istotne dla pacjenta punkty końcowe oraz koszty. |
| 2 | Słabe | Niepewność ze względu na zmienność preferencji i wartości. Rekomendacja podejmowana z mniejszą pewnością, wyższymi kosztami lub zużyciem zasobów. | |
| World Health Organization – WHO 2017⁵⁴ | Metodologia: przegląd systematyczny, panel ekspercki | | |
| | Rekomendacja: | | |
| | <u>Testy potwierdzające zakażenie wskazywane przez WHO:</u> | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> W przypadku anty-HCV – liniowe testy immunologiczne (<i>line immunoassays</i>) lub immunoblot są technikami serologicznymi wykonywanymi w celu potwierdzenia obecności przeciwciał przeciwko HCV, które zostały już wykryte w innych testach serologicznych. Zastosowanie testów potwierdzających powinno być w stanie zapewnić ostateczny wynik. Testy te potwierdzają jedynie serostatus i nie mogą być stosowane do diagnozowania czynnej infekcji wirusem HCV. | | |
| <u>Testy w kierunku obecnej lub przebytej infekcji HCV:</u> | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Rekomenduje się wykonywanie testów serologicznych HCV (na przeciwciała lub przeciwciała/antygeny) osobom dorosłym, młodzieży i dzieciom powyżej 18 m.ż., z zastosowaniem zarówno testów RDT lub immunologicznych testów laboratoryjnych spełniających minimalne kryteria bezpieczeństwa, jakości i standardów wykonania (w odniesieniu zarówno do analitycznej, jak i klinicznej czułości i specyficzności) (silna rekomendacja, niska/umiarkowana jakość dowodów*). <ul style="list-style-type: none"> W warunkach, gdzie jest ograniczony dostęp do laboratoryjnego przeprowadzania testów i/lub w populacjach, w których dostęp do szybkich testów ułatwiłby dostęp do opieki i leczenia, stosowanie testów RDT jest zalecane (silna rekomendacja, niska/umiarkowana jakość dowodów*). U dorosłych i dzieci powyżej 18 m.ż., przed wykonaniem dodatkowego testu NAT, zaleca się wykonanie pojedynczego oznaczenia serologicznego w celu wstępnego wykrycia przebytej lub obecnej infekcji HCV (rekomendacja warunkowa, niska jakość dowodów*). | | | |
| <u>Uzasadnienie rekomendacji w zakresie testów RDT w kierunku przeciwciał HCV:</u> | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> W miejscach, w których dostęp do usług laboratoryjnych jest ograniczony lub gdy istniejące usługi nie mają możliwości wykonywania EIA, oraz w przypadku trudnodostępnych i wiejskich populacji. Grupa WHO opracowująca wytyczne (tak samo jak w przypadku HBsAg) zaleca | | | |

⁵⁴ WHO (2017). WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

| | |
|---|--|
| | <p>stosowanie testów RDT (o zapewnionej jakości) zamiast konwencjonalnych badań laboratoryjnych EIA. Jest to spowodowane głównie ich prostotą, względnie niskimi kosztami i szybkim czasem realizacji, a zatem ich potencjałem ulepszenia dostępu do badań HCV, wzmocnienia z opieką zdrowotną i zmniejszenia liczby „utraconych” pacjentów oczekujących na wynik badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testy RDT wykrywające przeciwciała HCV charakteryzują się akceptowalną czułością i specyficznością w porównaniu do badań laboratoryjnych EIA. Test RDT wykorzystujące do badań płyn z jamy ustnej są także dostępne i mają odpowiednią czułość i specyficzności oraz mogą być szczególnie przydatne, w sytuacji gdy pobranie krwi żyłnej lub kapilarnej stanowi problem. • Testy RDT wykonywane w miejscu opieki nad pacjentem (POCT – point of care testing) wymagają mniej inwazyjnych metod poboru próbek do badań, pozwalają na otrzymanie wyniku tego samego dnia, dzięki nim można uniknąć wielu kolejnych konsultacyjnych wizyt lekarskich oraz zmniejszyć liczbę „utraconych” pacjentów oczekujących na wynik. • W przypadku programów narodowych, w warunkach ograniczonych zasobów, powszechne wykorzystanie RDT może złagodzić wyzwania związane z pobieraniem, przetwarzaniem i transportem próbek do laboratoriów oraz umożliwić uproszczenie i decentralizację procedur wykonywania badań. • Testy RDT mogą być także stosowane w programach skierowanych do dalszych populacji (outreach programmes; w populacjach, które mogłyby nie mieć dostępu do tych usług np. w więzieniach) w krajach o wysokim dochodzie, w celu zwiększenia przystępowania do badań przesiewowych. Dobrze wyszkoleni pracownicy ochrony zdrowia w społeczności są osobami, które mogą przeprowadzać te testy dokładnie i rzetelnie. • Chociaż RDT i testy EIA mają podobną kliniczną czułość i specyficzność, EIA są rekomendowane jako najlepszy i najbardziej efektywny kosztowo test, w warunkach gdzie dostępna jest infrastruktura laboratoryjna. • Koszt testu RDT na przeciwciała HCV wynosi od 0,5\$ (dolar amerykański) do 2\$ dla testów bazujących na próbce z krwi, i 10\$ dla RDT z próbki z płynów jamy ustnej. Koszt EIA to od 0,5\$ do 1,7\$, jednak EIA wymaga dodatkowej infrastruktury laboratoryjnej. <p>* Rekomendacje oparte o system GRADE</p> |
| <p>United States Preventive Services Task Force – USPSTF 2013⁵⁵</p> | <p>Metodologia: przegląd systematyczny, panel ekspercki</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • USPSTF rekomenduje przeprowadzenie skryningu w kierunku HCV w przypadku osób z grup wysokiego ryzyka zakażenia. Ponadto USPSTF rekomenduje jednorazowy skryning w kierunku HCV u wszystkich dorosłych urodzonych w latach 1945-1965. • Badanie na obecność przeciwciał anti-HCV a następnie wykonanie badania potwierdzającego techniką łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) dokładnie identyfikują pacjentów z przewlekłym zakażeniem HCV. |

⁵⁵ Moyer, V. A. (2013). Screening for hepatitis C virus infection in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*, 159(5), 349-357.

5. Opinie ekspertów klinicznych

<Przedstawić opinie ekspertów, jeśli takie otrzymano>

W toku prac analitycznych nad niniejszym raportem zwrócono się do dziesięciu ekspertów z prośbą o opinię w sprawie zasadności prowadzenia programów polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV. Prośby o opinie skierowano do Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych oraz Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie chorób zakaźnych. Zwrócono się także do ekspertów z dziedzin odpowiadających przedmiotowemu zakresowi: Prezesa Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Prezesa Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, Prezesa Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Prezesa Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Zdrowia Publicznego.

Na dzień zakończenia prac nad raportem (26.02.2020), uzyskano 4 opinie. Wszystkie otrzymane stanowiska eksperckie zostały dopuszczone decyzją Prezesa Agencji do prac analitycznych i uwzględnione w niniejszym opracowaniu [Zal 1][Zal 2][Zal 3][Zal 4].

Tabela 8 przedstawia zestawienie opinii ekspertów w odniesieniu do 10 pytań obecnych w formularzu.

Pytanie 1. Czy w Pana/Pani opinii istnieje zasadność dla prowadzenia programów polityki zdrowotnej przez jst w zakresie profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV w odniesieniu do faktu, że badania w kierunku HCV są realizowane w ramach świadczeń gwarantowanych AOS, a HBV są realizowane w ramach świadczeń gwarantowanych POZ?

W przypadku stwierdzenia zasadności realizacji programów tego rodzaju przez jst, proszę o wskazanie uzasadnienia.

Pytanie 2. Jakie testy na obecność HCV i HBV należy przeprowadzić podczas badań przesiewowych?

Pytanie 3. Czy należy przeprowadzać testy potwierdzające? Jeśli tak, to jakie i w jakich przypadkach?

Pytanie 4. Jakie kompetencje powinien posiadać personel medyczny przy realizacji badań przesiewowych?

Pytanie 5. Jakie warunki lokalowe i sprzętowe powinien spełniać ośrodek, w którym będą przeprowadzone testy przesiewowe?

Pytanie 6. Proszę wskazać mierzalne cele, możliwe do osiągnięcia w okresie realizacji programu badań przesiewowych w kierunku wykrycia HCV i HBV.

Pytanie 7. Jakie wskaźniki powinny zostać użyte do pomiaru stopnia realizacji celów?

Pytanie 8. Jakie wskaźniki powinny zostać wzięte pod uwagę w celu monitorowania i ewaluacji programu?

Pytanie 9. Czy znane są Panu/Pani dowody naukowe dotyczące prowadzenia badań przesiewowych w kierunku wykrycia HCV i HBV? (proszę wskazać np. przeglądy systematyczne, wyniki badań)?

Pytanie 10. W jaki sposób jednostki samorządu terytorialnego mogłyby zbierać informacje nt. dalszego leczenia pacjentów i ich stanu zdrowia?

Tabela 8. Zestawienie opinii ekspertów klinicznych

| Pytania | Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska – KW w dz. chorób zakaźnych [Zal 1] | Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska – Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego [Zal 2] | Prof. dr hab. Robert Flisiak – Prezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych [Zal 3] | Dr n. med. Lucjan Kępa – KW w dziedzinie chorób zakaźnych [Zal 4] |
|---|---|--|---|--|
| <p>Pytanie 1</p> <p>Zasadność dla prowadzenia programów polityki zdrowotnej przez jst w zakresie wykrywania przewlekłych zakażeń HCV i HBV</p> | <p>W odniesieniu do infekcji HBV i HCV istnieje nadal uzasadnienia dla prowadzenia działań prewencyjnych przez jednostki samorządowe, w ramach programów zdrowotnych dla ludności na własnym terytorium samorządowym. Uzasadniają to następujące fakty:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nie wykonuje się w naszym kraju testów przesiewowych populacyjnych (nie ma też takiego uzasadnienia) 2. Nie wykonuje się testów HCV i HBV w publicznych podmiotach leczniczych nawet w grupach wysokiego ryzyka zakażenia – ciężarne, mężczyźni mający seks z mężczyznami (MSM), cukrzycy, osoby po transfuzjach krwi przed rokiem 1992, pacjenci z infekcją HIV, pacjenci z rakiem wątroby i innymi nowotworami itp. 3. Wstępnej diagnostyki HCV w ramach bezpłatnego świadczenia nie można wykonać w gabinecie POZ 4. Wstępną diagnostykę HBV wprawdzie można wykonać w POZ, ale nie wszyscy lekarze rodzinni mają świadomość i wiedzę o tego | <p>Prowadzenie programów polityki zdrowotnej przez jst w zakresie profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie zakażeń HBV i HCV jest w pełni uzasadniona, gdyż:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HBV i HCV są uznanymi karcynogenami, co do których potwierdzono istotny związek z rozwojem pierwotnego raka wątroby (HCC - <i>hepatocellular carcinoma</i>) • z historii naturalnej zakażenia HBV i HCV wiadomo, że przebieg zakażenia HCV jest przez wiele lat bezobjawowy co uzasadnia aktywny skrining, a u 20-30% pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby etiologii HBV lub HCV dochodzi do rozwoju marskości wątroby i HCC • Wykrycie zakażenia HCV stwarza obecnie możliwość wyleczenia terapiami bezinterferowymi o blisko 100% skuteczności, bardzo dobrej tolerancji i bezpieczeństwie. Eradykacja HCV zapobiega progresji zakażenia do marskości i HCC oraz zmniejsza rezerwuar zakażenia. Wczesne wykrycie zakażenia HCV i ich skuteczne wyleczenie istotnie zmniejszy rezerwuar zakażenia i pozwoli na | <p>Zasadność jest oczywista, za czym przemawiają następujące fakty:</p> <p>Do zakażenia HBV i HCV może dojść podczas wielu sytuacji życiowych, na które w większym lub mniejszym stopniu wszyscy są narażeni, a dotychczasowa polityka zdrowotna tylko częściowo (szczepienia przeciw HBV) zabezpiecza ochronę społeczeństwa. Dotychczasowy zakres interwencji poprzez AOS (HCV) i POZ (HBV) nie zapewnia wykrywania utajonych zakażeń w stopniu wystarczającym, o Dowodem na nieskuteczność aktualnego zakresu działań jest blisko 150 tysięcy ukrytych zakażeń HCV. O Zakażenia HBV i HCV mogą prowadzić do rozwoju marskości i raka wątroby skracając życie i pogarszając jego jakość, a także obciążając finansowo budżet państwa i NFZ, o Rozpoznane zakażenie HCV może być wyleczone z blisko 100% skutecznością za pomocą 2-3 miesięcznej kuracji. W przypadku HBV wdrożenie leczenia wprawdzie nie eliminuje zakażenia u większości chorych, ale powoduje trwałą supresję wirusa.</p> <p>Wykrycie zakażenia i szybkie podjęcie leczenia chroni osoby zakażone przed marskością i rakiem wątroby</p> | <p>Należy uznać, że prowadzenie programów polityki zdrowotnej przez jst w zakresie profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV jst w pełni zasadne. Jst mają możliwość docierania do populacji osób, które nie korzystają z różnych powodów ze świadczeń gwarantowanych POZ lub AOS. Są to osoby z zaniedbanych i tzw. „trudnych” grup społecznych lub osoby z różnych przyczyn unikające kontaktu z ochroną zdrowia. Brak typowych objawów klinicznych zakażenia powoduje, że pacjenci najczęściej o swojej chorobie dowiadują się w sposób przypadkowy, w trakcie wykonywania rutynowych badań laboratoryjnych</p> |

| | | | | |
|---|---|---|--|---|
| | <p>typu zagrożeniu, więc ich nie zlecają.</p> <p>5. Wzrasta częstość występowania raka wątroby, który rozwija się na podłożu zakażenia HCV i HBV</p> <p>6. Rak wątrobowokomórkowy jest piątym, co do częstości występowania w świecie nowotworem złośliwym, a jako przyczyna zgonu, spośród nowotworów, zajmuje czwarte miejsce.</p> <p>7. Najistotniejszym czynnikiem etiologicznym raka wątroby jest przewlekłe zapalenie wątroby wywołane wirusem B oraz C.</p> <p>8. Przeszczepienie wątroby jest jedyną skuteczną i radykalną metodą postępowania z rakiem wątroby, co generuje koszty w związku z przeszczepem i z opieką po przeszczepieniu przez wiele lat, praktycznie dożywotnio.</p> | <p>realizację strategii WHO eliminacji zakażenia HCV do 2030 roku.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wykrycie zakażenia HBV stwarza możliwość zastosowania terapii obniżającej replikację HBV do granic niewykrywalnych a tym samym hamuje progresję choroby wątroby do marskości i HCC. <p>Wykazanie braku zakażenia HBV stwarza możliwość edukacji pacjenta co do zastosowania profilaktycznych szczepień ochronnych p/wzw B, a tym samym zwiększenia uodpornienia populacji.</p> | | |
| <p>Pytanie 2</p> <p>Testy stosowane w ramach przesiewu HCV i HBV</p> | <p>Przesiewowe badania diagnozujące zakażenie HCV i HBV, to:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeciwciała anty-HCV antygen HBsAg <p>W jednej próbce krwi pobranej od osoby poddanej badaniu.</p> <p>Badania szczegółowe będą wykonane w AOS po uzyskaniu dodatniego wyniku wstępnej diagnostyki.</p> <p>Standard realizacji w/w badań powinien być realizowany przede</p> | <p>Należy zastosować szybkie testy kasetkowe wykrywające obecność antygeny HBs (HBsAg) oraz p/ciał anty- HCV w kropli krwi pobranej z opuszka palca.</p> | <p>Powinny być stosowane testy szybkie (rapid tests) wykrywające anty-HCV i HBsAg, które pozwalają na uzyskanie wyniku w ciągu kilkunastu minut, a przez to natychmiastowe skierowanie do specjalisty (bez konieczności ponownego wzywania badanego na wizytę, jak to ma miejsce w przypadku testów rutynowych).</p> | <p>Testy na obecność HBV i HCV, które powinny być wykonywane w ramach badań przesiewowych to oznaczenie w surowicy krwi przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C (HCVAb) oraz obecności antygeny HBs wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg). W przypadku osób kwalifikowanych do leczenia immunosupresyjnego lub onkologicznego dodatkowo należy oznaczać w surowicy krwi obecność przeciwciał anty HBc (HBcAb)</p> |

| | | | | |
|---|---|---|--|---|
| | wszystkim w grupach wysokiego ryzyka | | | |
| Pytanie 3 Prowadzenie testów potwierdzających – kiedy | <p>Nie ma potrzeby we wstępnym etapie diagnostycznym wykonywać badania potwierdzające, tj. HBV-DNA i HCV-RNA.</p> <p>W każdym przypadku, po stwierdzeniu dodatniego wyniku testu przesiewowego, chory będzie wymagał badań rozszerzonych, ale w ramach opieki specjalistycznej – ambulatoryjnej a niekiedy w szpitalu.</p> | <p>W programie profilaktycznym powinny być przeprowadzane tylko testy przesiewowe.</p> <p>Pacjenci z obecnym HBsAg lub anty-HCV powinni być skierowani do Poradni Specjalistycznych (AOS) celem dalszej diagnostyki i kwalifikacji do leczenia.</p> | <p>Absolutnie zbędne, a nawet szkodliwe jest stosowanie jakichkolwiek prób potwierdzania wyniku na etapie badania przesiewowego. Zresztą stoi to w sprzeczności z ideą badań przesiewowych. Pacjent z dodatnim wynikiem testu przesiewowego powinien być skierowany do odpowiedniego AOS (poradnia chorób zakaźnych, a najlepiej poradnia WZW).</p> | <p>Testy potwierdzenia należy przeprowadzić u osób, u których uzyskano wyniki dodatnie badań przesiewowych. Powinno to pozostać w kompetencji POZ lub poradni specjalistycznych.</p> |
| Pytanie 4 Wymagania dot. personelu | <p>Przeprowadzenie badań przesiewowych krwi wymaga spełnienia warunków takich samych, jak przy każdym innym pobieraniu krwi. Pielęgniarka pobierająca krew na badania HCV i HBV nie musi mieć dodatkowych kompetencji i powinna zabezpieczać siebie w rutynowe środki ochrony osobistej personelu medycznego, które pielęgniarkom są znane. Nie jest wymagane dodatkowe szkolenia personelu.</p> <p>W zespole realizatorów programu, powinien być ponadto pracownik medyczny (lekarz, pielęgniarka, asystent medyczny, edukator zdrowia itp.) który zbierze wywiad o czynnikach ryzyka zakażeń HCV i HBV, opowie na czym polega badanie, wskaże co zrobić gdy wynik będzie dodatni i przeprowadzi krótką pogadankę o czynnikach ryzyka, zabezpieczeniu na przyszłość,</p> | <p>Szybkie testy mogą być przeprowadzone i odczytane przez pielęgniarkę, natomiast wynik, zgodnie z obowiązującym prawem musi być autoryzowany przez osobę wpisaną na listę diagnostów</p> | <p>Przy wykonywaniu badań testem szybkim powinien mieć uprawnienia do pobierania krwi włóścikowej (z opuszki palca), czyli powinna to być pielęgniarka, która dodatkowo jest przeszkolona w sposobie interpretowania uzyskanego wyniku testu szybkiego. W przypadku wyniku dodatniego (1 pacjent na 100-200 badanych) przy obecnym systemie opieki zdrowotnej konieczne może być zaangażowanie lekarza który skieruje pacjenta do AOS. Jednak w przypadku odpowiedniej zmiany przepisów możliwe jest aby uzyskany wynik badania przesiewowego podpisany przez pielęgniarkę był podstawą do przyjęcia pacjenta w AOS.</p> | <p>Personel medyczny realizujący badania przesiewowe powinien składać się z doświadczonych pielęgniarek lub/i laborantów przeszkolonych w wykonywaniu testów oraz w zakresie epidemiologii, czynników ryzyka przeniesienia infekcji, diagnostyki, możliwości terapeutycznych oraz praw pacjenta i zasad ochrony danych osobowych, aby jednocześnie z badaniem móc przeprowadzić edukacje społeczną.</p> |

| | | | | |
|--|--|---|---|---|
| | <p>szczepieniach profilaktycznych i zasadach profilaktyki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby. Użyteczne jest opracowanie i używanie Kwestionariusza Ryzyka dla pacjenta.</p> | | | |
| <p>Pytanie 5 Wymagania dot. sprzętu i lokalu</p> | <p>Pobieranie krwi powinno się odbywać w gabinecie zabiegowym przystosowanych do pracy z pacjentem. Próbkę krwi pobrane od pacjenta powinny być zabezpieczone w standardowe opakowanie transportowe i przewiezione na konkretnego laboratorium w ciągu 24 godzin (jeśli krew stoi w temp. pokojowej. Może być zamrożona do -20 st. C jeśli transport będzie później niż 24 godz. od pobrania).</p> | <p>Przy założeniu wykorzystywania testów kasetkowych niezbędne jest stanowisko do przeprowadzania testu oraz miejsce oceny testów. Należy zapewnić prawidłowe przechowywanie dostarczanych testów oraz utylizację zużytych. Pomieszczenie musi być wyposażone w dostęp do wody bieżącej, środki do mycia i dezynfekcji, rękawiczki zgodnie z obowiązującymi przepisami.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Stanowisko do pobierania krwi z odpowiednim krzesłem i kozetką • Zabezpieczenie właściwego przechowywania testów zgodnie z wymogami producenta • Podstawowe zabezpieczenie zapewniające warunki higieniczne (woda bieżąca, mydło, środki dezynfekcyjne) • Pojemnik do utylizacji zużytych testów zanieczyszczonych krwią i zapewnienie utylizacji takich odpadów medycznych. | <p>Ośrodek, w którym będą przeprowadzane badania przesiewowe powinien posiadać osobne pomieszczenie, w którym będzie pobierany materiał biologiczny oraz wykonywany test przesiewowy, oraz miejsce, w którym badany będzie mógł poczekać na wyniki testu.</p> <p>Wyposażenie sprzętowe powinien stanowić standardowy zestaw do pobierania materiału biologicznego (krwi).</p> |
| <p>Pytanie 6 Cele, możliwe do osiągnięcia w okresie realizacji programu</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Identyfikacja osób zakażonych, którzy o swoim zakażeniu nie wiedzą i są potencjalnymi „roznosicielami” wirusa w środowisku • Identyfikacja osób zakażonych pozwoli na skierowanie ich do opieki specjalistycznej i rozpoczęcie leczenia • W przypadku HCV, leczeniem przeciwwirusowym uzyskamy trwałe wyleczenie i eradykację wirusa • W przypadku HBV, leczeniem uzyskamy obniżenie wiremii HBV-DNA, co spowoduje mniejszą zakaźność | <p>Wykrycie i zakwalifikowanie do leczenia około 12-14 tysięcy pacjentów zakażonych HCV rocznie (przy założeniu objęcia programem - skринingiem populacyjnym obszaru całego kraju -takie szacunkowe dane są wynikiem ekstrapolacji założeń strategii WHO eliminacji zakażenia HCV do 2030 roku</p> | <p>W Polsce należy rocznie badać 2-3 milionów osób, co pozwoli na poddanie leczeniu około 12 tys rocznie zapewniając w ten sposób praktyczną eliminację zakażenia HCV w ciągu 10 lat. Odnośnie HBV podobnych analiz nie prowadzono, ale można przyjąć że są na podobnym poziomie.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie liczby osób zakażonych, nieświadomych toczącej się infekcji, • Wczesne wykrycie zakażenia HBV i HCV jako zapobieganie przewlekłej chorobie wątroby. • Zwiększenie liczby osób objętych leczeniem i/lub obserwacją medyczną osób zakażonych HBV i HCV, • Przeprowadzenie badań w celu wykrycia nowotworów wątroby u osób z nowowykrytym zakażeniem, • zwiększenie świadomości o zakażeniach wirusowych ws badanych grupach. |

| | | | | |
|---|--|---|---|--|
| | <p>i mniejsze narażenie w otoczeniu chorego</p> <ul style="list-style-type: none"> Zredukujemy liczbę powikłań WZW-B i WZW-C – marskość i rak wątroby, niewydolność nerek, posocznice, inne Unikniemy kosztownych procedur związanych z długoterminową opieką i leczeniem powikłań i przeszczepów wątroby | | | |
| <p>Pytanie 7 Wskaźniki dla celów realizacji programu</p> | <ul style="list-style-type: none"> Liczba przetestowanych osób w ramach programu zdrowotnego jst Liczba nowo wykrytych zakażeń (przeliczenie na wskaźnik/1000 mieszkańców) Liczba wykrytych nowotworów wątroby – porównanie z latami poprzednimi Liczba wyleczonych chorych z danego terenu jst | <ul style="list-style-type: none"> liczba wykrytych zakażeń HBV i HCV / rok wzrost wykrytych zakażeń HBV i HCV w stosunku do roku 2019 przy założeniu obowiązywania projektu od 2020 liczby leczonych terapiami bezinterferowymi HCV/rok wzrost liczby leczonych HCV w stosunku do liczby leczonych w 2019 roku przy założeniu obowiązywania projektu od 2020 Liczby leczonych analogami/interferonem (HBV) Wzrost liczby leczonych HBV w stosunku do liczby leczonych w 2019 przy założeniu obowiązywania projektu od 2020 liczba osób nie zakażonych HBV, którym zalecono szczepienie p/wzw B ocena liczby nowych | <p>Częstość występowania osób z wykrywalnym HCV RNA (dla HCV) i HBsAg (dla HBV) w populacji ogólnej. W przypadku HCV pośrednią metodą może być ocena wykrywalności anty-HCV, ale należy pamiętać że tylko 30-60% osób z anty-HCV jest zakażona (ma wykrywalne HCV RNA).</p> | <p>Pomiar stopnia realizacji celów powinien odbywać się w oparciu o analizę liczby osób ze stwierdzonym zakażeniem w określonym przedziale czasu, na określonym terenie w porównaniu z tymi samymi danymi uzyskanymi w okresie, kiedy badanie przesiewowe nie było prowadzone.</p> |

| | | | | |
|---|---|---|--|---|
| | | rozpoznać marskości wątroby i HCC w ostatnim roku programu oraz 5 i 10 lat po wdrożeniu programu | | |
| Pytanie 8 Wskaźniki w zakresie monitorowania i ewaluacji programu | Takie same jak powyżej | Jak powyżej | Jak powyżej | W celu monitorowania i ewaluacji programu powinny zostać pod uwagę wskaźniki zapadalności i chorobowości w odniesieniu do wirusowych zapaleń wątroby. |
| Pytanie 9 Dowody naukowe dotyczące prowadzenia badań przesiewowych w kierunku HCV i HBV | <p>W wielu krajach prowadzone są programy badań przesiewowych w populacjach podwyższonego ryzyka, np.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W ośrodkach dla narkomanów • W więzieniach • W stacjach dializ (u nas jest to wykonywane) • W populacjach starszych (>65+ | <ul style="list-style-type: none"> • Terrault N. Hepatitis C elimination: challenges with under-diagnosis and under-treatment [version 1; referees: 2 approved]. F1000Research 2019, 8(F1000 Faculty Rev):54 (http://doi.org/10.12688/f1000research.15892.1). • Kapadia SN i wsp. Hepatitis C Management Simplification >From Test to Cure: A Framework for Primary Care Providers. Clin Ther 2018 August; 40(8): 1234-1245. • Olafsson S i wsp. Treatment as Prevention for Hepatitis C (TraP Hep C) - a nationwide elimination programme in Iceland using direct-acting antiviral agents. J Intern Med 2018, 283: 500-507. • Kondili LA i wsp. Forecasting Hepatitis C liver disease burden on real-life data. Does the hidden iceberg matter to reach the elimination goals? Liver International 2018, 28: 2190-2198. | <ul style="list-style-type: none"> • WHO. Global hepatitis report, 2017. Geneva, Switzerland: World Health Organization.http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-enq.pdf • WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Geneva, Switzerland: World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-enq.pdf • Flisiak R, Halota W, Horban A, et al. Prevalence and risk factors of HCV infection in Poland. Eur J Gastroent Hepatol 2011; 23: 1213-1217. • Flisiak R, Halota W, Tomaszewicz K, et al. Forecasting the disease burden of chronic hepatitis C virus in Poland. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015; 27: 70-76. • Flisiak R, Zarebska-Michaluk D. Perspectives of hepatitis C virus (HCV) elimination in Poland. Clin Exp Hepatol 2019; 5: 210-214 • Rosińska M, Parda N, Kołakowska A, et al. Factors associated with hepatitis C prevalence differ by the stage of liver fibrosis: A cross-sectional study in the general population in Poland, 2012-2016. PLoS One 2017; 12: e0185055. | Nie podano. |

| | | | | |
|--|---|--|---|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Klein MB. Hepatitis C virus elimination: time for disruptive innovation. JIAS 2019, 22: e25360. • Flisiak R i wsp. Perspectives of hepatitis C virus (HCV) elimination in Poland. Clin Exp Hepatol 2019, 5, 3:210-214. • Calvaruso V i wsp. Is global elimination of HCV realistic? Live Interbational 2018, 38(suppl.1): 40-46. • Deuffic-Burban S i wsp. Assessing the cost-effectiveness of hepatitis C screening strategies in France. J hepatol 2018, doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.hep.2018.05.027. • Carrat F i wsp. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. Lancet 2019, vol 393 April 6: 1453-1464 | <ul style="list-style-type: none"> • Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int 2011; 31, Suppl 2: 30-60. • Razavi H, Waked I, Sarrazin C, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. J Viral Hepatitis 2014; 21, Suppl. 1: 34-59. • Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm - volume 2. J Viral Hepat 2015; 22, Suppl 1: 26-45 • Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, et al. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4: 135-84. • Razavi H, Gonzalez YS, Pangerl A, et al. Global timing of hepatitis C virus elimination: estimating the year countries will achieve the World Health Organization elimination targets. J Hepatol 2019; 70; 1 (suppl. 1): E748 (SAT-260). | |
| <p>Pytanie 10 Sposób zbierania przez jst informacje nt. dalszego leczenia pacjentów i ich stanu zdrowia</p> | <p>Od lekarzy POZ – dokąd trafia pacjent po wyleczeniu HCV i powinien tam być dalej monitorowany przynajmniej raz na pół roku</p> | <p>Liczba zakażonych HBV i HCV leczonych w ramach programów terapeutycznych przewlekłego wzv B i wzv C jest sprawozdawana do NFZ</p> | <p>Kontaktując się jednostkami specjalistycznymi opieki zdrowotnej, które na danym terenie mają podpisany kontrakt NFZ na leczenie przewlekłego WZW B i C (zwykle oddziały i kliniki chorób zakaźnych).</p> | <p>Jednostki samorządu terytorialnego mogłyby zbierać informacje na temat dalszego leczenia pacjentów i ich stanu zdrowia współpracując z terenowymi Stacjami Sanitarno-Epidemiologicznymi, które rejestrują zgłoszenia chorób zakaźnych oraz monitorują zgłaszane przypadki.</p> |

Podsumowanie opinii eksperckich:

- Zasadność prowadzenia programów polityki zdrowotnej przez jst w zakresie profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV w odniesieniu do faktu, że badania w kierunku HCV są realizowane w ramach świadczeń gwarantowanych AOS, a HBV są realizowane w ramach świadczeń gwarantowanych POZ:
 - Eksperci kliniczni są zgodni, że pomimo faktu realizacji badań w kierunku HCV i HBV w ramach świadczeń gwarantowanych, prowadzenie przez JST PPZ w ww. zakresie jest uzasadnione, za czym przemawiają przytoczone przez nich argumentacje.
- Typy testów na obecność HCV i HBV w ramach badań przesiewowych:
 - Eksperci nie są zgodni w zakresie domyślnej metody prowadzenia badań przesiewowych w kierunku HCV i HBV. Część ekspertów wskazuje RDT (HBsAg oraz anty-HCV) jako najlepszą metodę prowadzenia badań przesiewowych. Pozostali eksperci natomiast zaznaczają że przesiew w kierunku HCV i HBV powinien być naceLOWany na wykrycie we krwi pacjenta przeciwciał anty-HCV (HCV) oraz HBsAg (HBV) bez zastosowania schematu RDT.
- Prowadzenie testów potwierdzających:
 - Eksperci są zgodni w zakresie braku zasadności prowadzenia badań potwierdzających w ramach badania przesiewowego. Eksperci podkreślają, że dalsza diagnostyka powinna odbywać się w ramach AOS.
- Wymagania dotyczące personelu:
 - Pobieranie krwi – pielęgniarka [Zal 1-3],
 - Interpretacja wyników – autoryzowany diagnosta laboratoryjny [Zal 1-3],
 - Personel medyczny zajmujący się badaniami przesiewowymi powinien zostać przeszkolony w zakresie wykonywania tych testów, epidemiologii czynników ryzyka, na temat możliwości diagnostycznych i terapeutycznych tak aby możliwa była edukacja pacjenta [Zal 4].
- Wymagania dotyczące sprzętu i lokalu:
 - Sprzęt potrzebny do transportu próbek krwi,
 - Gabinet zabiegowy przystosowany do pracy z pacjentem – krzesła i kozetka,
 - Pojemniki wymagane do utylizacji zużytych materiałów oraz elementów zanieczyszczonych krwią,
 - Dostęp do bieżącej wody, środków ochronnych i środków dezynfekujących.
- Cele możliwe do osiągnięcia w okresie realizacji programu:
 - Zmniejszenie liczby osób zakażonych, z podejrzeniem infekcji,
 - Zwiększenie liczby osób objętych leczeniem i/lub obserwacją medyczną osób zakażonych HBV i HCV,
 - Przeprowadzenie badań w celu wykrycia nowotworów wątroby u osób z nowowykrytym zakażeniem,
 - Zwiększenie świadomości o zakażeniach wirusowych w badanych grupach,
 - W przypadku HCV, eradykacja wirusa poprzez leczenie przeciwwirusowe,
 - W przypadku HBV obniżenie wirēmii HBV-DNA na skutek leczenia, co spowoduje mniejszą zakaźność i mniejsze narażenie w otoczeniu chorego,
 - Redukcja liczby powikłań WZW-B i WZW-C – marskość i rak wątroby, niewydolność nerek, posocznica, inne,
 - Uniknięcie kosztownych procedur związanych z długoterminową opieką i leczeniem powikłań i przeszczepów wątroby.
- Wskaźniki w zakresie monitorowania i ewaluacji programu:
 - W celu monitorowania i ewaluacji programu powinny być brane pod uwagę wskaźniki zapadalności i chorobowości w odniesieniu do wirusowych zapaleń wątroby [Zal 4],
- Sposób zbierania przez jst informacji nt. dalszego leczenia pacjentów i ich stanu zdrowia:
 - Od lekarzy POZ – dokąd trafia pacjent po wyleczeniu HCV i powinien tam być dalej monitorowany przynajmniej raz na pół roku [Zal 1],
 - Sprawozdania NFZ [Zal 2-3],

- Rejestry terenowych Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych [Zal 4].

6. Analiza kliniczna

6.1. Metodologia wyszukiwania dowodów naukowych

<Przedstawić, w jakim zakresie dane zagadnienie może być ocenione za pomocą metod HTA, jeśli istnieje możliwość oceny HTA – wykonać wyszukiwanie rekomendacji i badań, przedstawiając zasady wyszukiwania i wymieniając przeszukiwane źródła. W tym miejscu powinny zostać opisane kroki prowadzące do selekcji rekomendacji i dowodów naukowych włączonych do opracowania, jak: przeszukane źródła, kryteria włączenia/wykluczenia wg. PICOS, wyniki wyszukiwania oraz selekcji. Strategie wyszukiwania, schemat graficzny etapów wyszukiwania i selekcji w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM, tabele włączonych i wykluczonych publikacji (z podaniem przyczyn wykluczenia) – powinny być umieszczone w rozdziale „Załączniki” na końcu dokumentu – wówczas odpowiednie odesłanie powinno znaleźć się w tekście>

W opracowaniu uwzględniono dowody naukowe opublikowane w latach 2013-2020. Przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline via PubMed, Embase (via OVID) oraz Cochrane Library, a także przeprowadzono wyszukiwanie w następujących źródłach: Polskie Towarzystwo Hepatologiczne (PTH); *American Association for The Study of Liver Diseases (AASLD)*; *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*; *American College of Physicians (ACP)*; *European Association for the Study of the Liver (EASL)*; *Gastroenterological Society of Australia (GESA)*; *Haute Autoritete De Sante (HAS)*; *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*; *United States Preventive Service Task Force (USPSTF)*; *World Health Organization (WHO)*; *Center for Disease Control and Prevention (CDC)*.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono ww. przedział czasu wyszukiwania ze względu na załączenie do raportu Aneksów analitycznych z zakresu HBV i HCV, do których dokonywane było wyszukiwanie systematyczne dowodów naukowych odpowiednio w 2013 i 2014 r. [Zal 5, Zal 6]. Wnioski z ww. opracowań zostały również wykorzystane podczas tworzenia modelowego rozwiązania (rozd. 9 raportu).

Przyjęto następujące kryteria włączenia do niniejszego raportu:

| | |
|--|---|
| Populacja (P): | Grupy wysokiego ryzyka wystąpienia HCV i HBV |
| Interwencja (I): | Testy przesiewowe w kierunku HCV w celu wykrycia przeciwciał anty-HCV, testy przesiewowe w kierunku HBV w celu wykrycia HBsAg |
| Komparator (C): | Nie ograniczono |
| Efekty zdrowotne (O): | Nie ograniczono |
| Rodzaj badania (S): | Przeglądy systematyczne, metaanalizy, rekomendacje |
| Dodatkowe ograniczenia: [język] | Polski, angielski |

Do analizy włączono łącznie 22 publikacje oraz 4 opinie ekspertów klinicznych:

- 9 przeglądów systematycznych/metaanaliz
 - (Vazquez 2019; Tang 2017; Muzembo 2017; Lange 2017; Amini 2017; Zhuo 2016; Aspinall 2015; Geue 2015; Hanhe 2013);
- 13 rekomendacji (USPSTF 2019; PGE HCV 2019; AASLD 2018; AASLD IDSA 2018; ACP/CDC 2017; EASL 2018; GESA 2018; HAS 2016; NICE 2012; PGE HBV 2018; USPSTFF 2013; USPSTF 2014; WHO 2017).

6.2. Ocena jakości włączonych dowodów wtórnych

Tabela 9. Ocena przeglądów systematycznych narzędziem AMSTAR2

| Publikacja | Pytanie 2 | Pytanie 4 | Pytanie 7 | Pytanie 9 | Pytanie 11 | Pytanie 13 | Pytanie 15 | Ocena |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|------------|------------|------------|------------------|
| Meta. Vazquez 2019 | Tak | Tak | Nie | Częściowo Tak | Tak | Tak | Tak | Niska |
| Meta. Tang 2017 | Tak | Tak | Nie | Częściowo Tak | Tak | Tak | Tak | Niska |
| Przeg. sys. Muzembo 2017 | Nie | Tak | Nie | Nie | - | Nie | - | Krytycznie niska |
| Meta. Amini 2017 | Tak | Tak | Nie | Częściowo Tak | Tak | Tak | Tak | Niska |

| | | | | | | | | |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----|-----|-----|------------------|
| Meta. Lange 2017 | Częściowo Tak | Częściowo Tak | Nie | Częściowo Tak | Tak | Tak | Tak | Niska |
| Meta. Zhuo 2016 | Tak | Częściowo Tak | Nie | Częściowo Tak | Tak | Tak | Tak | Niska |
| Meta. Aspinall 2015 | Nie | Nie | Nie | Nie | Tak | Nie | Tak | Krytycznie niska |
| Przeg. sys. Geue 2015 | Nie | Nie | Nie | Nie | - | Nie | - | Krytycznie niska |
| Przeg. sys. Hanhe 2013 | Częściowo Tak | Częściowo Tak | Częściowo Tak | Nie | - | Nie | - | Krytycznie niska |

Domeny krytyczne: pytanie 2 – przygotowanie protokołu przed wykonaniem przeglądu systematycznego; pytanie 4 – wszechstronna strategia wyszukiwania; pytanie 7 – lista publikacji wykluczonych na podstawie analizy pełnego tekstu; pytanie 9 – zastosowanie odpowiedniej metody oceny błędu systematycznego; pytanie 11 – dobór właściwej metody dla przeprowadzenia metaanalizy; pytanie 13 – uwzględnienie indywidualnych ocen ryzyka błędu systematycznego uwzględnionych badań; pytanie 15 – uwzględnienie obecności błędu systematycznego publikacji i omówienie jego wpływ na wyniki. Jedno uchybienie w domenie krytycznej oznacza uzyskanie oceny „niska”, zaś dwai więcej uchybień to ocena „krytycznie niska”. Jeśli w domenach niekrytycznych występują liczne uchybienia, to powodują one obniżenie oceny końcowej.

Narzędzie do krytycznej oceny przeglądów systematycznych AMSTAR2 pozwala na wyselekcjonowanie publikacji o najwyższej jakości. W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie odnaleziono dowodów naukowych które spełniałyby kryteria do otrzymania oceny „wysoka”.

W przypadku pozostałych metaanaliz i przeglądów systematycznych ocenę „niska” otrzymały metaanalizy Tang 2017; Maini 2017; Lange 2017; Vazquez 2019 oraz Zhuo 2016 gdzie zabrakło list publikacji wykluczonych na podstawie analizy pełnego tekstu. Te braki powodują niepełną transparentność w opracowywaniu wyników metaanaliz oraz uniemożliwiają wgląd do wyników wyszukiwania, które zostały wyłączone z analizy. W przeglądzie systematycznym Muzembo 2017 nie przedstawiono listy publikacji wykluczonych; nie uwzględniono obecności błędu systematycznego publikacji i omówienia jego wpływu na wyniki oraz niezastosowano odpowiedniej metody oceny ryzyka błędu systematycznego. W przypadku metaanalizy Aspinall 2015 nie uwzględniono: listy publikacji wykluczonych; nie zaprezentowano wszechstronnej strategii wyszukiwania; nieodpowiednio przygotowano protokół przed wykonaniem przeglądu systematycznego; nie dobrano właściwej metody dla przeprowadzenia metaanalizy oraz nie uwzględniono indywidualnych ocen ryzyka błędu systematycznego uwzględnionych badań. W przypadku przeglądu systematycznego Geue 2015 nie zaprezentowano żadnych z krytycznych domen wymienianych w narzędziu AMSTAR2. W przypadku przeglądu systematycznego Hanhe 2013 odnotowano następujące uchybienia: nie zaprezentowano listy publikacji wykluczonych; nie uwzględniono indywidualnych ocen ryzyka błędu systematycznego uwzględnionych badań. W efekcie ww. publikacje otrzymały ocenę krytycznie niską, czyli najniższą jaką można uzyskać w narzędziu AMSTAR2.

6.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

<Należy opisać odnalezione dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej i bezpieczeństwa działań wykorzystywanych w danym zagadnieniu>

Zgodnie z metodologią przedstawioną w rozdziale 6.1. do analizy włączono n=9 przeglądów systematycznych/metaanaliz (przeglądy/analizy włączone ze strategii wyszukiwania n=9, przeglądy/analizy włączone w ramach ręcznego wyszukiwania n=0).

6.3.1. Charakterystyka badań włączonych do analizy

Tabela 10. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy klinicznej

| Badanie | Metodyka | Interwencja | Populacja | Punkty końcowe |
|--|---|---|--|---|
| <p>Vazquez 2019⁵⁶ <u>Źródło finansowania:</u> Brak</p> | <p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą Klasyfikacja AOTMiT: IIIA Rodzaj włączonych badań: przeglądy, opinie eksperckie; publikacje konferencyjne Cel badania: oszacowanie precyzji diagnostycznej testów przesiewowych nakierowanych na HCV z użyciem metody DBS Komparatory: złoty standard postępowania Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 03.2018</p> | <p>Testy Anti-HCV, na obecność przeciwciał i/lub HCV-RNA w suchej próbce krwi.</p> | <ul style="list-style-type: none"> Osoby bezdomne Osoby zażywające dożylnie narkotyki Imigranci Tzw. „Sex workers” | <ul style="list-style-type: none"> Odsetek wyników prawdziwie pozytywnych; fałszywie pozytywnych; fałszywie negatywnych oraz prawdziwie negatywnych Precyzja diagnostycznych testów przesiewowych (czułość/swoistość) |
| <p>Tang 2017⁵⁷ <u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Health National Institute of Allergy and Infectious Diseases</p> | <p>Rodzaj publikacji: przegląd systematyczny z metaanalizą Klasyfikacja AOTMiT: IIIA Rodzaj włączonych badań: obserwacyjne oraz RCT Cel badania: oszacowanie precyzji diagnostycznej testów</p> | <p>Jakiegokolwiek dostępny Rapid Diagnostic Test lub enzymatyczne testy immunologiczne do wykrywania przeciwciał HCV</p> | <ul style="list-style-type: none"> Populacja ogólna Osoby należące do populacji wysokiego ryzyka wystąpienia HCV | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Określenie precyzyjności diagnostycznej testów w celu wykrycia przeciwciał HCV w porównaniu do standardu postępowania Czułość, swoistość |

⁵⁶ Vázquez-Morón, S., Jiménez, B. A., Jiménez-Sousa, M. A., Bellón, J. M., Ryan, P., & Resino, S. (2019). Evaluation of the diagnostic accuracy of laboratory-based screening for hepatitis C in dried blood spot samples: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 9(1), 1-12.

⁵⁷ Tang, W., Chen, W., Amini, A., Boeras, D., Falconer, J., Kelly, H., ... & Easterbrook, P. (2017). Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature. *BMC infectious diseases*, 17(1), 695.

| Badanie | Metodyka | Interwencja | Populacja | Punkty końcowe |
|--|--|--|---|--|
| | <p>przesiewowych nakierowanych na HCV</p> <p>Komparatory: NAAT lub RIBA jako złoty standard postępowania</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1946-2017</p> | | | <ul style="list-style-type: none"> • Dodatnia wartość predykcyjna • Ujemna wartość predykcyjna • Odsetek wyników fałszywie/prawdziwie pozytywnych oraz fałszywie/prawdziwie negatywnych |
| <p>Muzembo 2017⁵⁸</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak</p> | <p>Rodzaj publikacji: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: badania obserwacyjne oraz RCT</p> <p>Cel badania: Oszacowanie precyzji diagnostycznej testów przesiewowych nakierowanych na HCV z użyciem metody DBS</p> <p>Komparatory: standardowa opieka</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1989-2016</p> | <p>Testy Anti-HCV, na obecność przeciwciał i/lub HCV-RNA w suchej próbce krwi</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Osoby z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia HCV | <ul style="list-style-type: none"> • Czulość i swoistość testów skryningowych nakierowanych na wykrycie przeciwciał HCV |
| <p>Amini 2017⁵⁹</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>WHO oraz National Institutes of Health National Institute of Allergy and Infectious Diseases</p> | <p>Rodzaj publikacji: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIIA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: CCT; RCT;</p> <p>Cel badania: Oszacowanie precyzji diagnostycznej testów przesiewowych</p> | <p>Testy nakierowane na wykrycie HBsAg</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Osoby zdrowe • Dawcy krwi • Kobiety w ciąży • Osoby przebywające w więzieniu • Osoby zakażone HIV oraz pacjenci ze zdiagnozowanym HBV | <ul style="list-style-type: none"> • Czulość i swoistość testów nakierowanych na wykrycie HBsAg |

⁵⁸ Muzembo, B. A., Mbendi, N. C., & Nakayama, S. F. (2017). Systematic review with meta-analysis: performance of dried blood spots for hepatitis C antibodies detection. Public health, 153, 128-136.

⁵⁹ Amini, A., Varsaneux, O., Kelly, H., Tang, W., Chen, W., Boeras, D. I., ... & Easterbrook, P. (2017). Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis B surface antigen: a systematic review of the literature and meta-analysis. BMC infectious diseases, 17(1), 698.

| Badanie | Metodyka | Interwencja | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|--|---|---|
| | nakierowanych na wykrycie HBsAg Komparatory: RDT Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1996 – 05.2015 | | | |
| Lange 2017⁶⁰ <u>Źródło finansowania:</u> WHO Hepatitis program | Rodzaj publikacji: Przegląd systematyczny z metaanalizą Klasyfikacja AOTMiT: IIIA Rodzaj włączonych badań: obserwacyjne Cel badania: Oszacowanie precyzji diagnostycznej testów przesiewowych nakierowanych na wykrycie HBsAg z wykorzystaniem metody DBS Komparatory: Wykrycie HBsAg/Anty-HCV w surowicy krwi Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 01.09.2015-22.08.2017 | Badania przesiewowe nacelowane na wykrycie HBsAg/Anty-HCV z wykorzystaniem metody DBS | <ul style="list-style-type: none"> Ogólna | <ul style="list-style-type: none"> Czułość i swoistość testów nakierowanych na wykrycie HBsAg |
| Zhuo 2016⁶¹ <u>Źródło finansowania:</u> WHO oraz US Fulbright Program | Rodzaj publikacji: Przegląd systematyczny z metaanalizą Klasyfikacja AOTMiT: IIIA Rodzaj włączonych badań: RCT; CCT, CT; abstrakty konferencyjne | Działania edukacyjno-informacyjne | <ul style="list-style-type: none"> Osoby ze zdiagnozowanym lub niezdiagnozowanym przewlekłym HCV lub HBV | <ul style="list-style-type: none"> Wzrost odsetka wykonanych badań przesiewowych Wzrost odsetka wykonanych testów i diagnoz Poprawa retencji |

⁶⁰ Lange, B., Cohn, J., Roberts, T., Camp, J., Chauffour, J., Gummadi, N., ... & Pichler, C. (2017). Diagnostic accuracy of serological diagnosis of hepatitis C and B using dried blood spot samples (DBS): two systematic reviews and meta-analyses. BMC infectious diseases, 17(1), 700.

⁶¹ Zhou, K., Fitzpatrick, T., Walsh, N., Kim, J. Y., Chou, R., Lackey, M., ... & Tucker, J. D. (2016). Interventions to optimise the care continuum for chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analyses. The Lancet infectious diseases, 16(12), 1409-1422.

| Badanie | Metodyka | Interwencja | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|---|
| | <p>Cel badania: opracowanie rekomendacji w zakresie optymalizacji opieki w zakresie HCV</p> <p>Komparatory: Standardowa opieka, brak interwencji</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: do 31.12.2014</p> | | | <ul style="list-style-type: none"> Zwiększenie odsetka wdrożonych procedur leczniczych Polepszenie odsetka pacjentów przestrzegających rygoru leczenia |
| <p>Aspinall 2015⁶²</p> <p><u>Źródło</u> <u>Finansowania:</u> Nie określono</p> | <p>Rodzaj publikacji: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IA</p> <p>Rodzaj włączonych badań: RCT</p> <p>Cel badania: Oszacowanie celowanego przesiewu w kierunku HCV pod kątem efektywności i wykrywalności w celu wdrożenia leczenia</p> <p>Komparatory: Testy w kierunku przeciwciał HCV lub standardowe postępowanie</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 01.1994 – 03.2013</p> | <p>Celowane testy nakierowane na obecność przeciwciał HCV</p> | <ul style="list-style-type: none"> Osoby ze stwierdzoną historią zachowań zdrowotnych lub ekspozycją która determinuje podwyższone ryzyko wystąpienia infekcji HCV | <ul style="list-style-type: none"> Liczba przeprowadzonych testów HCV Liczba pozytywnych testów na obecność przeciwciał HCV Liczba pacjentów skierowanych do specjalisty Liczba pacjentów uczęszczających do specjalisty zgodnie z e skierowaniem Liczba wdrożonych działań leczniczych w kierunku HCV Zachorowalność na związane z HCV choroby wątroby Trwała odpowiedź wirusologiczna Jakość życia Śmiertelność ogólna |
| <p>Geue 2015⁶³</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Drug Abuse</p> | <p>Rodzaj publikacji: Przegląd systematyczny</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: Brak (przegląd systematyczny analiz ekonomicznych)</p> | <p>Badania przesiewowe nakierowane na HCV i HBV przy użyciu różnych modeli dalszego postępowania</p> | <ul style="list-style-type: none"> Populacja ogólna (z wyłączeniem dawców krwi) Osoby należące do populacji podwyższonego ryzyka wystąpienia HCV i HBV m.in. kobiety w ciąży; | <ul style="list-style-type: none"> Efektywność kosztowa skryningu przy zastosowaniu różnych modeli dalszego zarządzania chorobą |

⁶² Aspinall, E. J., Doyle, J. S., Corson, S., Hellard, M. E., Hunt, D., Goldberg, D., ... & Stooze, M. (2015). Targeted hepatitis C antibody testing interventions: a systematic review and meta-analysis.

⁶³ Geue, C., Wu, O., Xin, Y., Heggie, R., Hutchinson, S., Martin, N. K., ... & Consortium and ECDC. (2015). Cost-effectiveness of HBV and HCV screening strategies—a systematic review of existing modelling techniques. PloS one, 10(12), e0145022.

| Badanie | Metodyka | Interwencja | Populacja | Punkty końcowe |
|---|---|---|---|--|
| | <p>Rodzaj włączonych badań: analizy ekonomiczne i efektywności kosztowej</p> <p>Cel badania: oszacowanie efektywności kosztowej dostępnych modeli zarządzania zakażeniami HBV i HCV</p> <p>Komparatory: Brak interwencji</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 11.2011 – 07.2015</p> | | <p>imigranci; osoby przyjmujące dożylnie narkotyki; personel medyczny</p> | |
| <p>Hanhe 2013⁶⁴</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> European Center for Disease Control and Prevention</p> | <p>Rodzaj publikacji: Przegląd systematyczny</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: Brak (przegląd systematyczny analiz ekonomicznych)</p> <p>Rodzaj włączonych badań: analizy ekonomiczne i efektywności kosztowej</p> <p>Cel badania: oszacowanie efektywności kosztowej skryningu nakierowanego na HBV i HCV oraz zaprezentowanie rozpowszechnienia zakażeń HBV i HCV w Europie</p> <p>Komparatory: Brak interwencji</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 01.01.2000 – 27.07.2009</p> | <p>Badania przesiewowe w kierunku HCV i HBV przy wykorzystaniu badań serologicznych na obecność HBsAg lub przeciwciał anti-HCV</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Populacja ogólna • Osoby należące do populacji wysokiego ryzyka wystąpienia HCV i HBV, ze szczególnym uwzględnieniem: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kobiet w ciąży ○ Dawców krwi oddających krew po raz pierwszy ○ Imigranci z terenów endemicznych HCV i/lub HBV | <ul style="list-style-type: none"> • Rozpowszechnienie zakażeń HCV i HBV na terenie Europy • Efektywność kosztowa badań przesiewowych w kierunku HCV (laboratoryjne potwierdzenie obecności przeciwciał Anti-HCV) oraz HBV (potwierdzenie obecności) |

⁶⁴ Hahné, S. J., Veldhuijzen, I. K., Wiessing, L., Lim, T. A., Salminen, M., & van de Laar, M. (2013). Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. BMC infectious diseases, 13(1), 181.

6.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 11. Wyniki metaanaliz włączonych do analizy w zakresie HCV

| Metaanaliza/ przegląd systematyczny | Wyniki (liczba badań, n=liczba uczestników) | | | |
|-------------------------------------|---|--|---|---|
| | Czułość i swoistość testu w kierunku przeciwciał Anty-HCV | Wskaźnik wiarygodności dodatni (LRP) i ujemny testu w kierunku (LRN) przeciwciał Anty-HCV | Diagnostyczny iloraz szans testu (DOR) | Szansa na wykrycie przeciwciał Anty-HCV przy zastosowaniu testu nań nakierowanego |
| Vasquez 2019 ⁶⁵ | <p><u>Czułość</u> 0,96 (95% CI [0,95-0,97]) (30 badań; n=8972)</p> <p><u>Swoistość</u> 0,99 (95% CI [0,99-0,99]) (30 badań; n=8972)</p> | <p><u>LRP</u> 105,00 (95% CI [53,87-204,66]) (30 badań; n=8972)</p> <p><u>LRN</u> 0,04 (95% CI [0,03-0,07]) (30 badań; n=8972)</p> | 2692,99 (95% CI [1292,12-5612,61]) (30 badań; n=8972) | - |
| Tang 2017 ⁶⁶ | <p><u>Czułość</u> 0,98(95% CI [0,91-0,95]) (47 badań; n=74 605)</p> <p><u>Swoistość</u> 0,99(95% CI [0,98-0,99]) (47 badań; n=74 605)</p> | - | - | - |

⁶⁵ Vázquez-Morón, S., Jiménez, B. A., Jiménez-Sousa, M. A., Bellón, J. M., Ryan, P., & Resino, S. (2019). Evaluation of the diagnostic accuracy of laboratory-based screening for hepatitis C in dried blood spot samples: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 9(1), 1-12.

⁶⁶ Tang, W., Chen, W., Amini, A., Boeras, D., Falconer, J., Kelly, H., ... & Easterbrook, P. (2017). Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature. *BMC infectious diseases*, 17(1), 695.

| | | | | |
|-----------------------------|--|---|---|---|
| Muzembo 2017 ⁶⁷ | <p><u>Czułość</u> 0,9738 (95% CI [0,9431-0,9881]) (13 badań; n=4635)</p> <p><u>Swoistość</u> 0,9962(95% CI [0,9850-0,9990]) (13 badań; n=4635)</p> | <p><u>LRP</u> 260,51(95% CI [64,74-1048,22]) (13 badań; n=4635)</p> <p><u>LRN</u> 0,02(95% CI [0,01-0,05]) (13 badań; n=4635)</p> | 19 770.47 (95% CI [3542,87-110 325.90]) (13 badań; n=4635) | - |
| Aspinall 2015 ⁶⁸ | - | - | - | RR 1,30 (95%CI [1,29-2,21]) (6 badań; n= 7 386 313) |
| Lange 2017 ⁶⁹ | <p><u>Czułość</u> 0,98 (95% CI [0,95-0,99]) (24 badania; n=6575)</p> <p><u>Swoistość</u> 1,00 (95% CI [0,98-1,00]) (24 badania; n=6575)</p> | - | - | - |

Tabela 12. Wyniki metaanaliz włączonych do analizy w zakresie HBV

| Metaanaliza/ przegląd systematyczny | Wyniki (liczba badań, n=liczba uczestników) | |
|-------------------------------------|---|--|
| | Czułość i swoistość testu w kierunku HBsAg | Wskaźnik wiarygodności dodatni i ujemny testu w kierunku HBsAg |
| | | |

⁶⁷ Muzembo, B. A., Mbendi, N. C., & Nakayama, S. F. (2017). Systematic review with meta-analysis: performance of dried blood spots for hepatitis C antibodies detection. Public health, 153, 128-136.

⁶⁸ Aspinall, E. J., Doyle, J. S., Corson, S., Hellard, M. E., Hunt, D., Goldberg, D., ... & Stooze, M. (2015). Targeted hepatitis C antibody testing interventions: a systematic review and meta-analysis.

⁶⁹ Lange, B., Cohn, J., Roberts, T., Camp, J., Chauffour, J., Gummadi, N., ... & Pichler, C. (2017). Diagnostic accuracy of serological diagnosis of hepatitis C and B using dried blood spot samples (DBS): two systematic reviews and meta-analyses. BMC infectious diseases, 17(1), 700.

| | | |
|--------------------------|--|--|
| Amini 2017 ⁷⁰ | <u>Czułość</u> 0,889 (95% CI [0,87-0,906]) (5 badań; n=1825) | <u>LRP</u> 46,8 (95% CI [12,9-170,0]) (5 badań; n=1825) |
| | <u>Swoistość</u> 0,98(95% CI [0,98-0,99]) (5 badań; n=1825) | <u>LRN</u> 0,04 (95% CI 0,01-0,13]) (5 badań; n=1825) |
| Lange 2017 ⁷¹ | <u>Czułość</u> 0,99 (95% CI [0,95-1,00]) (23 badania; n=3647) | - |
| | <u>Swoistość</u> 1,00 (95% CI [0,99-1,00]) (23 badania; n=3647) | |

Tabela 13. Wyniki metaanaliz włączonych do analizy w zakresie interwencji podnoszących zgłaszalność do badań przesiewowych w zakresie HCV i HBV

| Metaanaliza/ przegląd systematyczny | Wyniki (liczba badań, n=liczba uczestników) | |
|-------------------------------------|--|---|
| | Szansa na udział pacjenta w testach w kierunku HBV po otrzymaniu jednorazowej edukacji od personelu medycznego | Szansa na udział pacjenta w testach w kierunku HCV przy zastosowaniu jednorazowego poinformowania podczas wizyty klinicznej |
| Zhuo 2016 ⁷² | RR 2,68 (95% CI [1,82-3,93]) (6 badań; n=1505) | RR 3,70 (95% CI [1,81-7,57])(3 badania; n=20670) |

⁷⁰ Amini, A., Varsaneux, O., Kelly, H., Tang, W., Chen, W., Boeras, D. I., ... & Easterbrook, P. (2017). Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis B surface antigen: a systematic review of the literature and meta-analysis. BMC infectious diseases, 17(1), 698.

⁷¹ Lange, B., Cohn, J., Roberts, T., Camp, J., Chauffour, J., Gummadi, N., ... & Pichler, C. (2017). Diagnostic accuracy of serological diagnosis of hepatitis C and B using dried blood spot samples (DBS): two systematic reviews and meta-analyses. BMC infectious diseases, 17(1), 700.

⁷² Zhou, K., Fitzpatrick, T., Walsh, N., Kim, J. Y., Chou, R., Lackey, M., ... & Tucker, J. D. (2016). Interventions to optimise the care continuum for chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analyses. The Lancet infectious diseases, 16(12), 1409-1422.

6.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W wyniku prac analitycznych nie odnaleziono metaanaliz oraz przeglądów systematycznych, które odnosiłyby się do potencjalnych działań niepożądanych związanych z prowadzeniem przesiewu w kierunku HCV i HBV. Autorzy rekomendacji wskazują natomiast na potencjalne szkody wynikające z prowadzenia badań przesiewowych. Prowadzenie badań skryningowych w kierunku HCV i HBV może prowadzić do zwiększenia poziomu stresu u pacjentów z fałszywie pozytywnym wynikiem testu oraz do pojawienia się poczucia wstydu i przygnębienia na skutek potwierdzonej obecności zakażenia (ACPCDC 2017). Rekomendacja USPSTF 2013 wskazuje także na możliwe występowanie powiązanego ze skryningiem w kierunku HCV lęku, etykietowania pacjenta przez personel medyczny oraz ogólnego poczucia stygmatyzacji społecznej. W przypadku HBV USPSTF informuje o niewielkim bądź całkowitym braku ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z przesiewem, również w populacji kobiet w ciąży (USPSTF 2014, USPSTF 2019).

6.3.4. Przegląd analiz ekonomicznych

W wyniku prac analitycznych nad raportem odnaleziono 1 przegląd systematyczny odnoszący się do efektywności kosztowej działań przesiewowych nakierowanych na HBV i HCV oraz 1 przegląd niespełniający kryteriów włączenia do analizy jednak ze względu na dużą wartość merytoryczną został on załączony do opracowania. Przegląd Geue 2015 posiadał ograniczenie polegające na łączeniu badań przesiewowych z dalszym postępowaniem m.in. leczeniem farmakologicznym lub szczepieniami. Ograniczenie to może być powodem zniekształcenia otrzymywanych wyników dot. skryningu.

W zależności od populacji docelowej badań przesiewowych efektywność kosztowa jest zróżnicowana. W przeglądzie systematycznym Hanhe 2013, autorzy określili inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER), dla badań przesiewowych w populacji ogólnej, na poziomie 23966€/QALY. W ramach tego przeglądu autorzy potwierdzili również efektywność kosztową przesiewu w kierunku HCV w tej populacji. W tabeli poniżej zaprezentowano efektywność kosztową przesiewu w kierunku HBV i HCV w określonych populacjach wysokiego ryzyka zakażenia.

Tabela 14. Zestawienie efektywności kosztowej przesiewu w kierunku HCV i HBV w określonych populacjach wysokiego ryzyka (źródło: Hanhe 2013)

| Populacja docelowa badań przesiewowych | Efektywność kosztowa przesiewu w kierunku HBV (HBsAg) | Efektywność kosztowa przesiewu w kierunku (Przeciwciała Anty-HCV) |
|--|---|---|
| Kobiety w okresie okołoporodowym | €2032-€26181/LY | Brak efektywności kosztowej przesiewu w połączeniu z leczeniem |
| Osoby zażywające dożylnie narkotyki | Brak dostępnych analiz ekonomicznych | €3328-€41874/QALY |
| Imigranci z terenów endemicznych HCV i HBV | Określone jako kosztowo efektywne | €8694-€46260/QALY |
| Mężczyźni współżyjący z mężczyznami | Brak dostępnych analiz ekonomicznych | Brak efektywności kosztowej (1 publikacja) |
| Osoby uczęszczające do klinik chorób przenoszonych drogą płciową | Brak dostępnych analiz ekonomicznych | €125933/QALY (brak efektywności kosztowej) |
| Więźniowie | Brak dostępnych analiz ekonomicznych | €78498/QALY (brak efektywności kosztowej) |

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania autorzy przeglądu dochodzą do wniosku, iż w wielu przypadkach brak jest dostatecznej ilości dowodów naukowych do jednoznacznego określenia efektywności kosztowej przesiewu w kierunku HBV w określonych populacjach wysokiego ryzyka. W przypadku HCV w części populacji wysokiego ryzyka przesiew nie jest kosztowo efektywny.

W ramach przeglądu systematycznego Geue 2015 autorzy określili efektywność kosztową prowadzenia przesiewu w połączeniu z późniejszym leczeniem HCV i HBV. Wszystkie zaprezentowane strategie postępowania, w przypadku HBV, określono jako kosztowo efektywne. W zależności od populacji docelowej efektywność kosztowa przesiewu nakierowanego na HBV wynosiła od \$39903/QALY do CAD40880/QALY. W przypadku HCV, jedynie część zaprezentowanych strategii okazała się być kosztowo efektywna. W zależności od przyjętej strategii postępowania efektywność kosztowa wahała się od \$7900/QALY do \$229900/QALY. W przypadku zastosowania wyłącznie przesiewu w populacji ogólnej efektywność kosztowa wahała się od \$523/LYG do \$4825/LYG.

6.4. Ograniczenia analizy klinicznej

<Jeżeli w odnalezionych badaniach określone były ograniczenia należy je opisać>

- Uwzględniono wyłącznie publikacje w języku angielskim i polskim,
- Wyszukiwanie zawężono do najwyższych poziomów hierarchii doniesień naukowych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizą (badania wtórne),
- Korzystano wyłącznie ze źródeł, do których można było uzyskać dostęp elektroniczny za pośrednictwem sieci Internet,
- Badania uwzględnione w ramach odnalezionych wtórnych dowodów naukowych dotyczyły zróżnicowanej populacji pod względem położenia etnicznego i geograficznego,
- Badania uwzględnione w ramach odnalezionych wtórnych dowodów naukowych nie uwzględniały populacji polskiej,

- Wyszukane publikacje zostały utworzone w powiązaniu z kontekstem kulturowym, ekonomicznym oraz sposobem funkcjonowania systemu opieki zdrowotnej, który pod różnymi względami może być różny od rozwiązań obecnych w Polsce,
- Ze względu na niewielką liczbę badań obejmujących swoim zakresem tematykę działań nieporządanych zastosowanych interwencji, w raporcie ich nieuwzględniono
- Jeden z przeglądów systematycznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej obejmował łączenie badań przesiewowych z dalszym postępowaniem co mogło wpłynąć na zniekształcenie wyników analizy.
- Przeglądy systematyczne i metaanalizy włączone do analizy klinicznej zostały poddane krytycznej ocenie z użyciem narzędzia AMSTAR2. Większość włączonych dowodów wtórnych otrzymała ocenę niską lub krytycznie niską, w głównej mierze ze względu na brak listy publikacji wykluczonych na podstawie analizy pełnego tekstu oraz braku indywidualnej oceny błędu systematycznego.

7. Warunki realizacji programów polityki zdrowotnej dotyczących danej choroby lub danego problemu zdrowotnego

<Wskazać warunki realizacji programów polityki zdrowotnej na podstawie odnalezionych rekomendacji, badań wtórnych, analiz, opinii ekspertów oraz aktów prawnych>

Tabela 15. Warunki realizacji opracowane na podstawie odnalezionych rekomendacji

| Interwencja | Warunki realizacji |
|---------------------------|---|
| Wymagania wobec ośrodka | <ul style="list-style-type: none"> Nie określono |
| Wymagania wobec personelu | <ul style="list-style-type: none"> Wykwalifikowani analitycy laboratoryjni – WHO 2017 |
| Wymagania sprzętowe | <ul style="list-style-type: none"> Zaplecze laboratoryjne (np. inkubatory, immunoanalizatory) – WHO 2017 Wyposażenie niezbędne do utrzymania odpowiedniej temperatury próbek – WHO 2017 |

Tabela 16. Warunki realizacji opracowane na podstawie opinii ekspertów

| Interwencja | Warunki realizacji |
|---------------------------|--|
| Wymagania wobec ośrodka | <ul style="list-style-type: none"> Nie określono |
| Wymagania wobec personelu | <ul style="list-style-type: none"> Pielęgniarka pobierająca krew na badania HCV i HBV nie musi mieć dodatkowych kompetencji i powinna zabezpieczać siebie w rutynowe środki ochrony osobistej personelu medycznego, które pielęgniarkom są znane. Nie jest wymagane dodatkowe szkolenia personelu – [Zal 1][Zal 3] W zakresie wywiadu lekarskiego i edukacji - pracownik medyczny (lekarz, pielęgniarka, asystent medyczny, edukator zdrowia itp.), który zbierze wywiad o czynnikach ryzyka zakażeń HCV i HBV, opowie o programie i jego efektach – [Zal 1] Interpretacja wyników testu – diagnosta laboratoryjny – [Zal 2] Personel medyczny zajmujący się badaniami przesiewowymi powinien zostać przeszkolony w zakresie wykonywania testów, epidemiologii czynników ryzyka, na temat możliwości diagnostycznych i terapeutycznych tak, aby możliwa była edukacja pacjenta – [Zal 4] |
| Wymagania sprzętowe | <ul style="list-style-type: none"> Próbki krwi pobrane od pacjenta powinny być zabezpieczone w standardowe opakowanie transportowe i przewiezione do konkretnego laboratorium w ciągu 24 godzin (jeśli krew stoi w temp. pokojowej może być zamrożona do -20 st. C jeśli transport będzie później niż 24 godz. od pobrania) – [Zal 1][Zal 3] Podstawowe zabezpieczenie zapewniające warunki higieniczne (woda bieżąca, mydło, środki dezynfekujące – [Zal 3][Zal 2] Pojemnik do utylizacji zużytych testów zanieczyszczonych krwią i zapewnienie utylizacji takich odpadów medycznych – [Zal 3][Zal 2] Pobieranie krwi powinno się odbywać w gabinecie zabiegowym przystosowanym do pracy z pacjentem (z krzesłem i kozetką) – [Zal 1][Zal 3][Zal 2] |

8. Monitorowanie oraz ewaluacja programów polityki zdrowotnej w danym problemie zdrowotnym

<Wskażać wskaźniki służące do monitorowania i ewaluacji programów polityki zdrowotnej na podstawie odnalezionych rekomendacji, badań wtórnych, analiz oraz opinii ekspertów>

Tabela 17. Wskaźniki odnoszące się do monitorowania i ewaluacji wskazane w opiniach Prezesa AOTMiT

| Nr opinii Prezesa Agencji | Zaproponowane wskaźniki |
|--|---|
| <p>47/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r.</p> <p>Opinia prezesa: negatywna</p> | <p><u>Ocena zgłaszalności do programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba osób zakwalifikowanych do udziału w programie, • Liczba osób, które nie zostały objęte działaniami programu z przyczyn zdrowotnych lub z innych powodów, • Liczba osób, która z własnej woli zrezygnowała w trakcie realizacji programu. <p><u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba przebadanych osób, • Liczba osób, u których wykryto wcześniej zdiagnozowane zakażenia, • Liczb osób czynnie uodpornionych. <p><u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeprowadzenie ankiety satysfakcji z prowadzonych działań. <p><u>Ewaluacja programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie określono. |
| <p>221/2018 z dnia 20 listopada 2018 r.</p> <p>Opinia prezesa: warunkowo pozytywna</p> | <p><u>Ocena zgłaszalności do programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba osób które zgłosiły się do programu w ramach wizyty kwalifikacyjnej, • Liczba osób, zakwalifikowanych do programu i poddanych badaniu przesiewowemu. <p><u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba wykrytych zakażeń HBV w populacji objętej programem w odniesieniu do liczby oczekiwanej na podstawie wskaźników w roku bazowym, • Liczba wykrytych zakażeń HCV w populacji objętej programem w odniesieniu do liczby oczekiwanej na podstawie wskaźników w roku bazowym, • Odsetek osób, które zetknęły się z problematyką PWZW, mierzone w badaniu ankietowym, • Liczba osób, które zostały objęte w danym roku kalendarzowym leczeniem w ramach programów lekowych HCV i HBV, • Odsetek personelu medycznego u którego doszło do wzrostu poziomu wiedzy w porównaniu do stanu z przed wdrożenia programu, • Odsetek osób, u których wykryto PWZW, które pozytywnie oceniają opiekę w ramach programu, mierzony na podstawie ankiet satysfakcji. <p><u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Coroczne wizytacje służące ocenie jakości i terminowości realizacji świadczeń przez uprawnioną, w ramach programu, osobę. <p><u>Ewaluacja programu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena jakości i terminowości badań diagnostycznych, • Ocena terminowości włączenia pacjentów do właściwych programów lekowych, • Ocena efektywności zastosowanych rozwiązań organizacyjnych, • Ocena jakości prowadzonych wizyt kwalifikujących do badań przesiewowych, • Czas oczekiwania na wizytę informującą o wyniku badania przesiewowego i jakości komunikatu, |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> Jakość działań koordynacyjnych prowadzonych przez koordynatora pacjenta/organizację koordynującą. |
| <p>12/2018 z dnia 26 stycznia 2018 r.</p> <p>Opinia prezesa: warunkowo pozytywna</p> | <p><u>Ocena zgłaszalności do programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba osób objęta badaniem ankietowym (kwalifikacja do grupy ryzyka zakażenia HBV lub HCV oraz badanie poziomu wiedzy na temat zakażeń HCV i HBV), Liczba osób bezpośrednio objęta edukacją zdrowotną dotyczącą zakażeń HBV i HCV. <p><u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba osób objęta badaniem ankietowym (kwalifikacja do grupy ryzyka zakażenia HBV lub HCV oraz badanie poziomu wiedzy na temat zakażeń HCV i HBV), Liczba osób bezpośrednio objęta edukacją zdrowotną dotyczącą zakażeń HBV i HCV: <ul style="list-style-type: none"> personel niemedyczny (pracownicy zakładów fryzjerskich, gabinetów kosmetycznych, salonów tatuażu i piercingu), personel medyczny (lekarze POZ, pielęgniarki, położne, stomatolodzy, asystentki stomatologiczne, ratownicy medyczni), Odsetek osób z wynikiem dodatnim testu na obecność przeciwciał anti-HBc, Odsetek osób z wynikiem dodatnim testu na obecność przeciwciał anti-HCV, Odsetek osób z dwukrotnym wynikiem dodatnim testu na obecność przeciwciał anti-HCV, Liczba wyników co najmniej dobrych dla post-testów w porównaniu z pre-testami dotyczącej wiedzy przekazanej w trakcie szkoleń dla personelu medycznego, Liczba wyników co najmniej dobrych dla post-testów w porównaniu z pre-testami dotyczącej wiedzy przekazanej w trakcie szkoleń dla personelu niemedycznego, Liczba osób zaszczepionych w ramach programu, Liczba spotkań informacyjno-edukacyjnych w zakładach pracy mieszczących się na terenie Aglomeracji Kalisko-Ostrowskiej. <p><u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeprowadzenie ankiety satysfakcji z udzielanych świadczeń. <p><u>Ewaluacja programu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena wiedzy dotyczącej wirusowego zapalenia wątroby profilaktyki i zachowań zdrowotnych wśród populacji docelowej AKO na zakończenie programu w porównaniu do wyników ankiet wypełnionych przed edukacją zdrowotną, Analiza wskaźników epidemiologicznych w Aglomeracji na zakończenie 3-letniego programu w porównaniu z wskaźnikami sprzed wdrożenia programu. Dane do przeprowadzenia analizy zostaną pozyskane od Państwowych Powiatowych Inspektoratów Sanitarnych, Liczby osób, która wzięła udział w programie i poddana była edukacji zdrowotnej w zakresie wirusowego zapalenia wątroby wykazana w raportach realizatora programu i listach obecności, Liczba osób, która wzięła udział w programie i została zaszczepiona oraz poddana edukacji zdrowotnej wykazana w raportach realizatora programu i listach obecności, Liczba osób, która wzięła udział w programie i zostały u niej wykonane badania diagnostyczne wykazana w raportach realizatora programu i listach obecności, Liczba przeszkolonych osób w ramach prowadzonych szkoleń dla personelu medycznego i niemedycznego na podstawie prowadzonych list obecności. |
| <p>173/2017 z dnia 25 lipca 2017 r.</p> <p>Opinia prezesa: negatywna</p> | <p><u>Ocena zgłaszalności do programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba przebadanych osób, Liczba osób zakwalifikowanych do szczepienia. <p><u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie zapadalności na marskość wątroby, Liczba przebadanych osób, |

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> Liczba osób zakwalifikowanych do szczepienia, Zmniejszenie zapadalności na raka wątroby, Zmniejszenie śmiertelności z powodu raka wątroby, Ograniczenie szerzenia się WZW. <p><u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W oparciu o wyniki ankiety satysfakcji z udzielanych świadczeń. <p><u>Ewaluacja programu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zachorowalność na WZW B oraz WZW C w regionie w dłuższej perspektywie czasowe, Umieralność na WZW B oraz WZW C w regionie w dłuższej perspektywie czasowe. |
| 76/2015 z dnia 30 marca 2015 r. Opinia prezesa: pozytywna warunkowo | <p><u>Ocena zgłaszalności do programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba świadczeniobiorców, którzy skorzystali z edukacji zdrowotnej, Liczba świadczeniobiorców, którzy skorzystali z badania diagnostycznego krwi w kierunku Anty-HCV, Liczba świadczeniobiorców, którzy skorzystali z badania diagnostycznego krwi w kierunku HBsAg. <p><u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba świadczeniobiorców, którzy skorzystali z edukacji zdrowotnej, Liczba świadczeniobiorców, którzy skorzystali z badania diagnostycznego krwi w kierunku HBsAg, Liczba świadczeniobiorców z pozytywnym wynikiem HBsAg, Liczba świadczeniobiorców, którzy skorzystali z badania diagnostycznego krwi w kierunku Anty-HCV, Liczba świadczeniobiorców u których stwierdzono obecność przeciwciał anty-HCV. |
| 185/2013 z dnia 8 lipca 2013 r. Opinia prezesa: pozytywna | <p><u>Ocena jakości świadczeń w ramach programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ankieta oceny jakości świadczeń. <p><u>Ewaluacja programu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba świadczeniobiorców, którzy skorzystali z edukacji zdrowotnej, Liczba świadczeniobiorców, którzy skorzystali z badania diagnostycznego krwi w kierunku HBsAg, Liczba świadczeniobiorców z pozytywnym wynikiem HBsAg, Liczba świadczeniobiorców, którzy skorzystali z badania diagnostycznego krwi na obecność przeciwciał anty-HCV, Liczba świadczeniobiorców u których stwierdzono obecność przeciwciał anty- HCV. |

Tabela 18. Wskaźniki odnoszące się do monitorowania i ewaluacji wskazane w opiniach ekspertów

| Opinia eksperta | Zaproponowane wskaźniki |
|--|--|
| <p>Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska</p> <p>KW w dz. chorób zakaźnych [Za1 1]</p> | <p><u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba przetestowanych osób w ramach programu zdrowotnego jst, Liczba nowo wykrytych zakażeń (przeliczenie na wskaźnik/1000 mieszkańców), Liczba wykrytych nowotworów wątroby – porównanie z latami poprzednimi, Liczba wyleczonych chorych z danego terenu jst. <p><u>Ewaluacja programu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> J.w. |

| | |
|--|---|
| <p>Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska</p> <p>Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego [Zal 2]</p> | <p><u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Liczba wykrytych zakażeń HCV i HBV, • Wzrost wykrytych zakażeń HBV i HCV w stosunku do roku 2019 przy założeniu obowiązywania projektu od 2020, • Liczby leczonych terapii bezinterferonowymi HCV/rok, • Wzrost liczby leczonych HCV w stosunku do liczby leczonych w 2019 roku przy założeniu obowiązywania projektu od 2020, • Liczba leczonych analogami/interferonem (HBV), • Wzrost liczby leczonych HBV w stosunku do liczby leczonych w 2019 roku przy założeniu obowiązywania projektu od 2020 , • Liczba osób niezakażonych HBV, którym zalecono szczepienie p/wzw B, • Ocena liczby nowych rozpoznań marskości wątroby i HCC w ostatnim roku programu oraz 5 i 10 lat po wdrożeniu programu. <p><u>Ewaluacja programu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • J.w. |
| <p>Prof. dr hab. Robert Flisiak</p> <p>Prezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych [Zal 3]</p> | <p><u>Mierniki efektywności odpowiadające celom programu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania osób z wykrywalnym HCV RNA (dla HCV) i HBsAg (dla HBV) w populacji ogólnej, • W przypadku HCV pośrednią metoda może być ocena wykrywalności anty-HCV, ale należy pamiętać że tylko 30-50% osób z anty-HCV jest zakażona (ma wykrywalne HCV RNA). <p><u>Ewaluacja programu</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • J.w. |

9. Uzasadnienie dla modelowego rozwiązania

Mając na uwadze dostępne rekomendacje, obowiązujące rozporządzenia, opinie ekspertów klinicznych oraz dostępne dane epidemiologiczne na temat HCV i HBV, szablonowy program polityki zdrowotnej powinien swoim zakresem obejmować wyłącznie przesiew w kierunku HCV przy użyciu metody oznaczania przeciwciał Anty-HCV, bez stosowania testów potwierdzających. Dostępne dane epidemiologiczne i rekomendacje wskazują na zasadność prowadzenia badań przesiewowych w ww. zakresie. HCV stanowi istotny problem zdrowotny w polskiej populacji ze względu na: etiologię, skutki zdrowotne nieleczzonego zakażenia oraz często bezobjawowy lub skąpoobjawowy przebieg (Szczeklik 2017, PGE HCV 2019). Aktualne szacunki zakładają, że ponad 125 000 osób nie jest świadoma obecności zakażenia HCV (GIS 2018). Dodatkowo dostęp do badań diagnostycznych w kierunku HCV jest ograniczony ze względu na brak uwzględnienia ww. interwencji w świadczeniach gwarantowanych z zakresu POZ.

Eksperti kliniczni są zgodni, że prowadzenie testów potwierdzających w ramach PPZ nie jest zasadne a nawet może być w pewnych przypadkach szkodliwe. Testy te są realizowane w ramach świadczeń gwarantowanych, w myśl rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 poz. 357 z późn. zm.). Zgodnie z otrzymanymi opiniami ekspertów testy te należy prowadzić w ramach dalszych działań diagnostycznych u pacjentów z dodatnim wynikiem badania przesiewowego poza programem polityki zdrowotnej (Prezes PTHepat, Prezes PTEiLChZ, KW w dz. chorób zakaźnych dla woj. Mazowieckiego, KW w dz. chorób zakaźnych dla woj. Śląskiego).

Rozpatrując również rodzaj wykonywanych testów, pomimo lepszej dostępności i łatwości wykonania RDT (ang. *Rapid Diagnostic test*), to testy immunologiczne na obecność przeciwciał Anty-HCV są zalecane jako docelowe narzędzie przesiewowe (PGE HCV 2019, AASLD/IDSA 2019; WHO 2017, USPSTF 2013).

Odnalezione publikacje w zakresie epidemiologii HBV w Polsce wskazują na brak zasadności prowadzenia badań przesiewowych nakierowanych na ww. typ wirusa. Zapadalność na ostre WZW typu B spada z roku na roku, począwszy od roku 2005 (1,70/100 tys.) do poziomu 0,14/100 tys. w roku 2015 (GIS 2017). Przyczyny obecnej sytuacji należy doszukiwać się w fakcie wprowadzenia obowiązkowych szczepień przeciwko HBV, w schemacie 3-dawkowym (NIZP-PZH 2020).

Ponadto zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 736 z późn. zm.), w części IV ww. rozporządzenia przedstawiono *Świadczenia medycznej diagnostyki laboratoryjnej lub diagnostyki obrazowej i nieobrazowej związane z realizacją świadczeń lekarza podstawowej opieki zdrowotnej*, wymieniono badanie aktywności antygen HBs-AgHBs. Z uwagi na ułatwiony dostęp do testów w kierunku HBV nie jest konieczne prowadzenie badań przesiewowych w ramach PPZ.

10. Piśmiennictwo

<Sporządzić zestawienie wykorzystanego piśmiennictwa wg poniższego wzoru tabeli. W „Piśmiennictwie” należy uwzględnić publikacje z badań, rekomendacje, książki i inne publikacje oraz doniesienia konferencyjne (wszystkie źródła wykorzystane w opracowaniu Raportu). Układ alfabetyczny (wg skrótów). W przypadku rekomendacji tych samych organizacji i z tego samego roku, mających inną treść, skróty w tabeli należy formułować w następujący sposób: AAP 2014, AAP 2014A, AAP 2014B.>

| Źródła rekomendacji | |
|-----------------------------------|--|
| PGE HBV 2018 | Flisiak, R., Halota, W., Jaroszewicz, J., Juszczyk, J., Małkowski, P., Pawłowska, M., ... & Wawrzynowicz-Syczewska, M. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku. |
| AASLD 2018 | Terrault, N. A., Lok, A. S., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., ... & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. <i>Hepatology</i> , 67(4), 1560-1599. |
| ACP/CDC 2017 | Abara, W. E., Qaseem, A., Schillie, S., McMahon, B. J., & Harris, A. M. (2017). Hepatitis B vaccination, screening, and linkage to care: best practice advice from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. <i>Annals of internal medicine</i> , 167(11), 794-804. |
| WHO 2017 | WHO (2017). WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. |
| HAS 2016 | Haute Autorité de Santé (2016). Place of Point-of-Care Tests (POCTs) in hepatitis B screening strategy – June 2016. |
| USPSTF 2014 | LeFevre, M. L. (2014). Screening for hepatitis B virus infection in nonpregnant adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. <i>Annals of internal medicine</i> , 161(1), 58-66. |
| NICE 2012 | NICE (2012). Hepatitis B and C testing: people at risk of infection. Pozyskano z: https://www.nice.org.uk/guidance/ph43 , dostęp z 10.02.2020. |
| USPSTF 2019 | Owens, D. K., Davidson, K. W., Krist, A. H., Barry, M. J., Cabana, M., Caughey, A. B., ... & Landefeld, C. S. (2019). Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. <i>Jama</i> , 322(4), 349-354. |
| PGE HCV 2019 | HCV, P. G. E., HALOTA, W., FLISIAK, R., JUSZCZYK, J., MAŁKOWSKI, P., PAWŁOWSKA, M., ... & TOMASIEWICZ, K. (2019). REKOMENDACJE LECZENIA WIRUSOWYCH ZAPALEŃ WĄTROBY TYPU CW ROKU 2019 POLSKIEJ GRUPY EKSPERTÓW HCV. |
| AASLD/IDSA 2019 | Chung, R. T., Ghany, M. G., Kim, A. Y., Marks, K. M., Naggie, S., Vargas, H. E., ... & Fontana, R. J. (2018). Hepatitis C guidance 2018 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. <i>Clinical infectious diseases</i> . |
| EASL 2018 | Pawlotsky, J. M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G., ... & Wedemeyer, H. (2018). EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. <i>Journal of Hepatology</i> . |
| GESA 2018 | Gastroenterological Society of Australia (2018). Hepatitis C Virus Infection Consensus Statement Working Group. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement (September 2018). |
| USPSTF 2013 | Moyer, V. A. (2013). Screening for hepatitis C virus infection in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. <i>Annals of internal medicine</i> , 159(5), 349-357. |
| Źródła przeglądów systematycznych | |
| Vazquez 2019 | Vázquez-Morón, S., Jiménez, B. A., Jiménez-Sousa, M. A., Bellón, J. M., Ryan, P., & Resino, S. (2019). Evaluation of the diagnostic accuracy of laboratory-based screening for hepatitis C in dried blood spot samples: A systematic review and meta-analysis. <i>Scientific reports</i> , 9(1), 1-12. |
| Tang 2017 | Tang, W., Chen, W., Amini, A., Boeras, D., Falconer, J., Kelly, H., ... & Easterbrook, P. (2017). Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature. <i>BMC infectious diseases</i> , 17(1), 695. |
| Muzembo 2017 | Muzembo, B. A., Mbendi, N. C., & Nakayama, S. F. (2017). Systematic review with meta-analysis: performance of dried blood spots for hepatitis C antibodies detection. <i>Public health</i> , 153, 128-136. |
| Amini 2017 | Amini, A., Varsaneux, O., Kelly, H., Tang, W., Chen, W., Boeras, D. I., ... & Easterbrook, P. (2017). Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis B surface antigen: a systematic review of the literature and meta-analysis. <i>BMC infectious diseases</i> , 17(1), 698. |

| | |
|--|--|
| Lange 2017 | Lange, B., Cohn, J., Roberts, T., Camp, J., Chauffour, J., Gummadi, N., ... & Pichler, C. (2017). Diagnostic accuracy of serological diagnosis of hepatitis C and B using dried blood spot samples (DBS): two systematic reviews and meta-analyses. <i>BMC infectious diseases</i> , 17(1), 700. |
| Zhuo 2016 | Zhou, K., Fitzpatrick, T., Walsh, N., Kim, J. Y., Chou, R., Lackey, M., ... & Tucker, J. D. (2016). Interventions to optimise the care continuum for chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analyses. <i>The Lancet infectious diseases</i> , 16(12), 1409-1422. |
| Aspinall 2015 | Aspinall, E. J., Doyle, J. S., Corson, S., Hellard, M. E., Hunt, D., Goldberg, D., ... & Stooze, M. (2015). Targeted hepatitis C antibody testing interventions: a systematic review and meta-analysis. |
| Geue 2015 | Geue, C., Wu, O., Xin, Y., Heggie, R., Hutchinson, S., Martin, N. K., ... & Consortium and ECDC. (2015). Cost-effectiveness of HBV and HCV screening strategies—a systematic review of existing modelling techniques. <i>PLoS one</i> , 10(12), e0145022. |
| Hanhe 2013 | Hahné, S. J., Veldhuijzen, I. K., Wiessing, L., Lim, T. A., Salminen, M., & van de Laar, M. (2013). Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. <i>BMC infectious diseases</i> , 13(1), 181. |
| Problem zdrowotny/epidemiologia | |
| PGE HBV 2018 | Flisiak, R., Halota, W., Jaroszewicz, J., Juszczyk, J., Małkowski, P., Pawłowska, M., ... & Wawrzynowicz-Syczewska, M. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów HBV dotyczące leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B w 2018 roku. |
| Juszczyk 2017 | Juszczyk, J., Walewska-Zielecka, B., Boroń-Kaczmarek, A. i in. (2017) Choroby wątroby W: Gajewski P (red.) <i>Interna Szczeklika</i> , 1123-1150. |
| PGE HCV 2019 | Halota, W., Flisiak, R., Juszczyk, J., Małkowski, P., Pawłowska, M., Simon, K., & Tomasiewicz, K. Rekomendacje Polskiej Grupy Ekspertów HCV dotyczące leczenia wirusowych zapaleń wątroby typu C w roku 2018. |
| KRN 2015 | Krajowy Rejestr Nowotworów (2015). Baza wiedzy o nowotworach – rak wątrobowokomórkowy. Pozyskano z: http://onkologia.org.pl/nawotwory-watroby/ , dostęp z 21.01.2020. |
| NIZP-PZH 2016 | Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny (2016). Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce. Pozyskano z: http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html , dostęp z 21.01.2020. |
| GIS 2018 | Główny Inspektorat Sanitarny (2018). Stan sanitarny kraju w roku 2017. Pozyskano z: https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/09/CA%C5%81O%C5%9A%C4%86__STAN_SANITARNY_KRAJU__2017.pdf , dostęp z 21.01.2020. |
| MZ 2018 | MZ (2018). MPZ: Wnioski i rekomendacje. Choroby zakaźne (WZW). Pozyskano z: http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/05/wzw_20180531.pdf , dostęp z 21.01.2020. |
| Stępień 2017 | Stępień, M., Piwowarow, K., & Czarkowski, M. P. (2017). Hepatitis B in Poland in 2015. <i>Przeegląd epidemiologiczny</i> , 71(3), 351-362. |
| Flisiak 2016 | Flisiak, R., Pogorzelska, J., Berak, H., Horban, A., Orłowska, I., Simon, K., ... & Deroń, Z. (2016). Efficacy of HCV treatment in Poland at the turn of the interferon era—the EpiTer study. <i>Clinical and experimental hepatology</i> , 2(4), 138. |
| Raciborski 2015 | Raciborski, F., Gujski, M., Kłak, A., & Gierczyński, J. (2015). HCV w Polsce – Strategia rozwiązania problemu zdrowotnego oraz działania w perspektywie 2015-2016. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Warszawa, ISBN 978-83-935857-5-5. |
| Parda 2016 | Parda, N., Stępień, M., Zakrzewska, K., Madaliński, K., Kołakowska, A., Godzik, P., & Rosińska, M. (2016). What affects response rates in primary healthcare-based programmes? An analysis of individual and unit-related factors associated with increased odds of non-response based on HCV screening in the general population in Poland. <i>BMJ open</i> , 6(12), e013359. |
| WHO 2017 | WHO (2017). WHO guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. |
| Pozostałe | |
| Australia 2015 | National Hepatitis B Virus (HBV) Testing Policy Expert Reference Committee (2015). National Hepatitis B Testing Policy v1.2. Australia, 2015. |
| Malezja 2019 | Ministry of Health Malaysia (2019) National Strategic Plan for Hepatitis B and C; Pozyskano z: http://www.moh.gov.my/moh/resources/Penerbitan/Pelan%20Strategik%20NSP_Hep_BC_2019_2023.pdf dostęp: 23.01.2020 |

| | |
|---------------------|--|
| Indie 2019 | Ministry of Health nad Family Welfare Government of India (2019) National Action Plan Combating Viral Hepatitis in India; Pozyskano z: https://mohfw.gov.in/sites/default/files/National%20Action%20Plan_Lowress_Reference%20file.pdf dostęp z: 23.01.2020 |
| Niemcy 2016 | Federal Ministry of Health (2016). Integrated Strategy for HIV, Hepatitis B and C and Other Sexually Transmitted Infections; Pozyskano z: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Praevention/Broschueren/Strategy_HIV_HEP_STI.pdf dostęp z: 23.01.2020 |
| Ukraina 2017 | Ukraine Ministry of Health (2017). Pilot Project for testing and treatment of Hepatitis C; Pozyskano z: http://uacrisis.org/59056-hepatitis-c ; dostęp z: 23.01.2020 |
| Kanada 2018 | US Department of Health and Human Services. (2018). National Viral Hepatitis Action Plan: 2017-2020. |
| CTFPHC 2017 | Canadian Task Force on Preventive Health Care (2017). Recommendations on hepatitis C screening for adults. Canadian Medical Association Journal, 189(16), E594-E604. |
| CDC EU 2017 | European Center for Disease prevention and control (2017). Hepatitis B and C testing Activities, needs, and priorities in the EU/EEA; Pozyskano z: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/HepatitisBC-testing-in-EU-May2017.pdf dostęp z: 24.01.2020 |

11. Załączniki

<Dla większej przejrzystości dokumentu należy zamieścić: opinie ekspertów, strategie wyszukiwania, schemat graficzny zgodny z zaleceniami QUOROM, tabelę włączonych oraz wykluczonych publikacji (z podaniem przyczyn wykluczenia)>.

- Zal 1 Opinia eksperta – Dr n. med. Grażyna Cholewińska-Szymańska – KW w dz. chorób zakaźnych dla woj. Mazowieckiego
- Zal 2 Opinia eksperta – Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska – Prezes Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego
- Zal 3 Opinia eksperta – Prof. dr hab. Robert Flisiak - Prezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
- Zal 4 Opinia eksperta – Dr n. med. Lucjan Kępa – KW w dz. chorób zakaźnych dla woj. Śląskiego
- Zal 5 Aneks do raportów szczegółowych „Profilaktyka i wykrywanie zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B – wspólne podstawy oceny” (maj 2013 r.)
- Zal 6 Aneks do raportów szczegółowych „Programy profilaktyki zakażeń HCV – wspólne podstawy oceny” (lipiec 2014 r.)
- Zal 7 Modelowe rozwiązanie dla programu polityki zdrowotnej
- Zal 8 Strategia wyszukiwania dla HBV – baza Medline (PubMed), data wyszukiwania: 07.02.2020 r.

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|---|---------|
| #23 | Search (((((((("Screening"[Title/Abstract] OR Screening[MeSH Terms])) OR ("early diagnosis"[Title/Abstract] OR early diagnosis[MeSH Terms])) OR ((Test[MeSH Terms] OR Test[Title/Abstract])) OR (((("Hepatitis B Surface Antigens"[Title/Abstract] OR HBsAg[Title/Abstract] OR hbsag[MeSH Terms])) AND ((HBV[Title/Abstract] OR "hepatitis B Virus"[Title/Abstract] OR hepatitis b virus[MeSH Terms])) AND Systematic review*[Publication Type] Filters: Guideline; Meta-Analysis; Systematic Reviews; Publication date from 2013/05/12 to 2020/01/31 | 88 |
| #22 | Search (((((((("Screening"[Title/Abstract] OR Screening[MeSH Terms])) OR ("early diagnosis"[Title/Abstract] OR early diagnosis[MeSH Terms])) OR ((Test[MeSH Terms] OR Test[Title/Abstract])) OR (((("Hepatitis B Surface Antigens"[Title/Abstract] OR HBsAg[Title/Abstract] OR hbsag[MeSH Terms])) AND ((HBV[Title/Abstract] OR "hepatitis B Virus"[Title/Abstract] OR hepatitis b virus[MeSH Terms])) AND Systematic review*[Publication Type] | 154 |
| #21 | Search Systematic review*[Publication Type] | 120913 |
| #20 | Search (((((((("Screening"[Title/Abstract] OR Screening[MeSH Terms])) OR ("early diagnosis"[Title/Abstract] OR early diagnosis[MeSH Terms])) OR ((Test[MeSH Terms] OR Test[Title/Abstract])) OR (((("Hepatitis B Surface Antigens"[Title/Abstract] OR HBsAg[Title/Abstract] OR hbsag[MeSH Terms])) AND ((HBV[Title/Abstract] OR "hepatitis B Virus"[Title/Abstract] OR hepatitis b virus[MeSH Terms])) | 24060 |
| #19 | Search (((("Screening"[Title/Abstract] OR Screening[MeSH Terms])) OR ("early diagnosis"[Title/Abstract] OR early diagnosis[MeSH Terms])) OR ((Test[MeSH Terms] OR Test[Title/Abstract])) OR (((("Hepatitis B Surface Antigens"[Title/Abstract] OR HBsAg[Title/Abstract] OR hbsag[MeSH Terms])) | 2383185 |
| #18 | Search (("Hepatitis B Surface Antigens"[Title/Abstract] OR HBsAg[Title/Abstract] OR hbsag[MeSH Terms] | 28168 |
| #17 | Search "Hepatitis B Surface Antigens"[Title/Abstract] | 169 |
| #16 | Search HBsAg[Title/Abstract] | 19770 |
| #14 | Search hbsag[MeSH Terms] | 19586 |
| #13 | Search (Test[MeSH Terms] OR Test[Title/Abstract] | 1821955 |
| #12 | Search Test[MeSH Terms] | 433907 |
| #11 | Search Test[Title/Abstract] | 1431887 |
| #10 | Search ("early diagnosis"[Title/Abstract] OR early diagnosis[MeSH Terms] | 117242 |
| #9 | Search "early diagnosis"[Title/Abstract] | 77899 |
| #8 | Search early diagnosis[MeSH Terms] | 48932 |

| | | |
|----|--|--------|
| #7 | Search ("Screening"[Title/Abstract]) OR Screening[MeSH Terms] | 561650 |
| #6 | Search "Screening"[Title/Abstract] | 510513 |
| #5 | Search Screening[MeSH Terms] | 143314 |
| #4 | Search ((HBV[Title/Abstract]) OR "hepatitis B Virus"[Title/Abstract]) OR hepatitis b virus[MeSH Terms] | 59875 |
| #3 | Search HBV[Title/Abstract] | 41343 |
| #2 | Search "hepatitis B Virus"[Title/Abstract] | 42389 |
| #1 | Search hepatitis b virus[MeSH Terms] | 26362 |

Zal 9 Strategia wyszukiwania dla HBV Cochrane Library, data wyszukiwania 07.02.2020 r.

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|-------|
| 1 | MeSH descriptor: [Hepatitis B virus] explode all trees | 758 |
| 2 | ("hepatitis B Virus"):ti,ab,kw | 3047 |
| 3 | (HBV):ti,ab,kw | 4348 |
| 4 | #1 OR #2 OR #3 | 5206 |
| 5 | MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees | 3719 |
| 6 | (Screening):ti,ab,kw | 53293 |
| 7 | #5 OR #6 | 53661 |
| 8 | MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees | 1634 |
| 9 | (early diagnosis):ti,ab,kw | 18867 |
| 10 | #8 OR #9 | 19081 |
| 11 | MeSH descriptor: [Diagnostic Tests, Routine] explode all trees | 221 |
| 12 | ("diagnostic test"):ti,ab,kw | 8542 |
| 13 | #11 OR #12 | 8729 |
| 14 | MeSH descriptor: [Hepatitis B Surface Antigens] explode all trees | 602 |
| 15 | (HBsAg):ti,ab,kw | 1923 |
| 16 | (Hepatitis B Surface Antigens):ti,ab,kw | 763 |
| 17 | #14 OR #15 OR #16 | 2296 |
| 18 | #7 OR #10 OR #13 OR #17 | 78130 |
| 19 | #18 AND #4 with Cochrane Library publication date from Jan 2013 to Feb 2020, in Cochrane Reviews | 3 |

Zal 10 Strategia wyszukiwania dla HBV Embase (Ovid), data wyszukiwania: 07.02.2020 r.

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|-------------------------------|--------|
| #1 | exp Hepatitis B virus/ | 47066 |
| #2 | "hepatitis B Virus".ab,kw,ti. | 51635 |
| #3 | HBV.ab,kw,ti. | 64674 |
| #4 | 1 or 2 or 3 | 87246 |
| #5 | "Screening".ab,kw,ti. | 690677 |
| #6 | exp screening/ | 612225 |
| #7 | 5 or 6 | 947359 |
| #8 | exp early diagnosis/ | 103659 |

| | | |
|-----|--|---------|
| #9 | "early diagnosis".ab,kw,ti. | 100983 |
| #10 | 8 or 9 | 157325 |
| #11 | "test".ab,kw,ti. | 1897525 |
| #12 | exp diagnostic test/ | 828864 |
| #13 | 11 or 12 | 2470951 |
| #14 | exp hepatitis B surface antigen/ | 32835 |
| #15 | HBsAg.ab,kw,ti. | 26162 |
| #16 | "Hepatitis B Surface Antigens".ab,kw,ti. | 221 |
| #17 | 14 or 15 or 16 | 37926 |
| #18 | 7 or 10 or 13 or 17 | 3368544 |
| #19 | 4 and 18 | 38115 |
| #20 | limit 19 to ((consensus development or meta analysis or "systematic review") and yr="2013 - 2020") | 405 |

Zal 11 Strategia wyszukiwania dla HCV – baza Medline (PubMed), data wyszukiwania: 07.02.2020 r.

| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|---------|
| #22 | Search (((("2014/12/31"[Date - Publication] : "2020/01/31"[Date - Publication])) AND (((((((Test[MeSH Terms]) OR Test[Title/Abstract])) OR ((Anti HCV[Title/Abstract] OR anti hcv antibodies[MeSH Terms])) OR ((Early diagnosis[Title/Abstract] OR early diagnosis[MeSH Terms])) OR ((Screening[MeSH Terms]) OR Screening[Title/Abstract]))) AND (((HCV[Title/Abstract] OR Hepatitis C virus[Title/Abstract] OR hepacivirus[MeSH Terms]))) AND Systematic review*[Publication Type] Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Guideline; English; Polish | 87 |
| #21 | Search (((("2014/12/31"[Date - Publication] : "2020/01/31"[Date - Publication])) AND (((((((Test[MeSH Terms]) OR Test[Title/Abstract])) OR ((Anti HCV[Title/Abstract] OR anti hcv antibodies[MeSH Terms])) OR ((Early diagnosis[Title/Abstract] OR early diagnosis[MeSH Terms])) OR ((Screening[MeSH Terms]) OR Screening[Title/Abstract]))) AND (((HCV[Title/Abstract] OR Hepatitis C virus[Title/Abstract] OR hepacivirus[MeSH Terms]))) AND Systematic review*[Publication Type] | 88 |
| #20 | Search ("2014/12/31"[Date - Publication] : "2020/01/31"[Date - Publication]) | 5985908 |
| #19 | Search (((((((Test[MeSH Terms]) OR Test[Title/Abstract])) OR ((Anti HCV[Title/Abstract] OR anti hcv antibodies[MeSH Terms])) OR ((Early diagnosis[Title/Abstract] OR early diagnosis[MeSH Terms])) OR ((Screening[MeSH Terms]) OR Screening[Title/Abstract]))) AND (((HCV[Title/Abstract] OR Hepatitis C virus[Title/Abstract] OR hepacivirus[MeSH Terms])) | 20383 |
| #18 | Search Systematic review*[Publication Type] | 120849 |
| #17 | Search (((((((Test[MeSH Terms]) OR Test[Title/Abstract])) OR ((Anti HCV[Title/Abstract] OR anti hcv antibodies[MeSH Terms])) OR ((Early diagnosis[Title/Abstract] OR early diagnosis[MeSH Terms])) OR ((Screening[MeSH Terms]) OR Screening[Title/Abstract])) | 2368484 |
| #16 | Search (Test[MeSH Terms]) OR Test[Title/Abstract] | 1821393 |
| #15 | Search (Anti HCV[Title/Abstract] OR anti hcv antibodies[MeSH Terms]) | 12812 |
| #14 | Search Anti HCV[Title/Abstract] | 9405 |
| #13 | Search anti hcv antibodies[MeSH Terms] | 6231 |
| #12 | Search Test[MeSH Terms] | 433858 |
| #11 | Search Test[Title/Abstract] | 1431368 |
| #10 | Search (Early diagnosis[Title/Abstract] OR early diagnosis[MeSH Terms]) | 117202 |
| #9 | Search Early diagnosis[Title/Abstract] | 77869 |
| #8 | Search early diagnosis[MeSH Terms] | 48919 |
| #7 | Search (Screening[MeSH Terms]) OR Screening[Title/Abstract] | 561406 |

| | | |
|----|--|--------|
| #6 | Search Screening[MeSH Terms] | 143294 |
| #5 | Search Screening[Title/Abstract] | 510161 |
| #4 | Search ((HCV[Title/Abstract]) OR Hepatitis C virus[Title/Abstract]) OR hepacivirus[MeSH Terms] | 72614 |
| #3 | Search HCV[Title/Abstract] | 56937 |
| #2 | Search Hepatitis C virus[Title/Abstract] | 53080 |
| #1 | Search hepacivirus[MeSH Terms] | 32431 |

Zal 12 Strategia wyszukiwania dla HCV Embase (Ovid), data wyszukiwania: 07.02.2020 r.

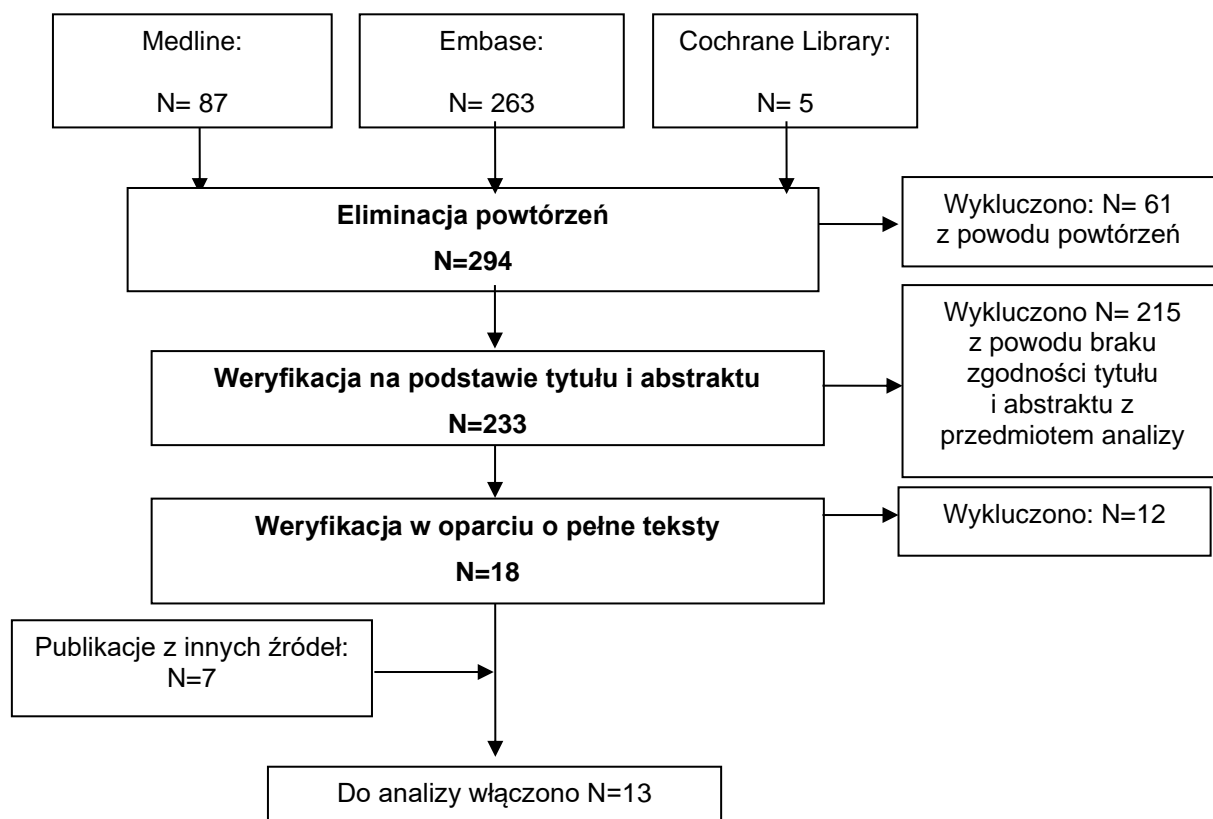
| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|---------|
| 1 | exp hepacivirus/ | 64742 |
| 2 | Hepatitis C virus.ab,kw,ti. | 70288 |
| 3 | HCV.ab,kw,ti. | 95595 |
| 4 | 1 or 2 or 3 | 120994 |
| 5 | exp screening/ | 612225 |
| 6 | screening.ab,kw,ti. | 690677 |
| 7 | 5 or 6 | 947359 |
| 8 | exp early diagnosis/ | 103659 |
| 9 | Early diagnosis.ab,kw,ti. | 100983 |
| 10 | 8 or 9 | 157325 |
| 11 | exp diagnostic test/ | 828864 |
| 12 | "test".ab,kw,ti. | 1897525 |
| 13 | 11 or 12 | 2470951 |
| 14 | Anti HCV antibodies.ab,kw,ti. | 1857 |
| 15 | 7 or 10 or 13 or 14 | 3341791 |
| 16 | 4 and 15 | 26806 |
| 17 | limit 16 to ((consensus development or meta analysis or "systematic review") and yr="2014 - 2020") | 263 |

Zal 13 Strategia wyszukiwania dla HCV Cochrane Library, data wyszukiwania 07.02.2020 r.

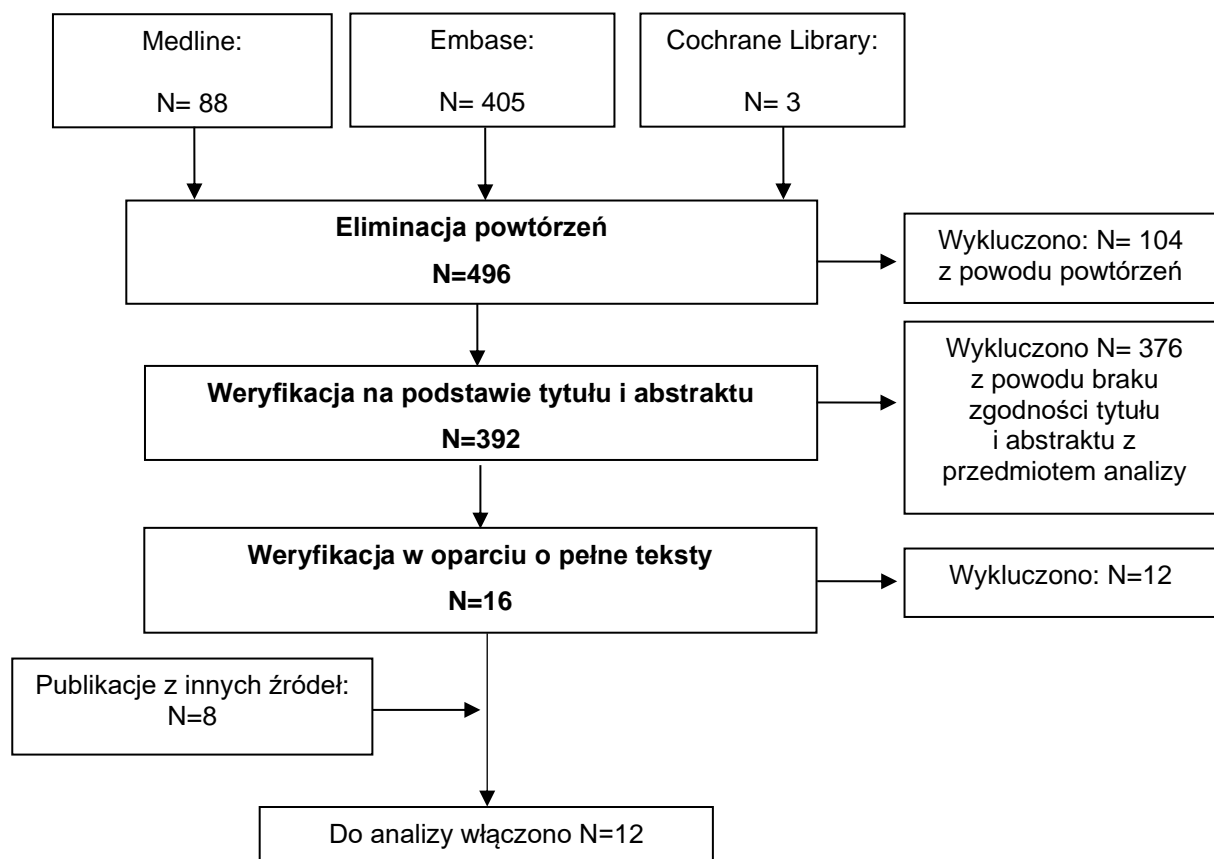
| Lp. | Słowa kluczowe | Wynik |
|-----|--|-------|
| 1 | MeSH descriptor: [Hepacivirus] explode all trees | 1244 |
| 2 | (Hepatitis C virus):ti,ab,kw | 5440 |
| 3 | (HCV):ti,ab,kw | 6547 |
| 4 | #1 OR #2 OR #3 | 8336 |
| 5 | ("screening"):ti,ab,kw | 53293 |
| 6 | MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees | 3719 |
| 7 | #5 OR #6 | 53661 |
| 8 | (early diagnosis):ti,ab,kw | 18867 |
| 9 | MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees | 1634 |
| 10 | #9 OR #8 | 19081 |
| 11 | MeSH descriptor: [Diagnostic Tests, Routine] explode all trees | 221 |
| 12 | ("diagnostic test"):ti,ab,kw | 8542 |

| | | |
|----|--|-------|
| 13 | #11 OR #12 | 8729 |
| 14 | MeSH descriptor: [Hepatitis C Antibodies] explode all trees | 112 |
| 15 | ("anti-HCV antibodies"):ti,ab,kw | 0 |
| 16 | #14 OR #15 | 112 |
| 17 | #7 OR #10 OR #13 OR #16 | 76196 |
| 18 | #4 AND #17 with Cochrane Library publication date from Jan 2014 to Jan 2020, in Cochrane Reviews | 5 |

Zal 14 Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji w zakresie HCV



Zal 15 Etapy procesu prowadzącego do ostatecznej selekcji w zakresie HBV



Zal 16 Wykaz publikacji włączonych do analizy na podstawie abstraktów oraz wynik analizy tych publikacji na podstawie pełnego tekstu (kolumna Status na podst. pełnego tekstu) ze strategii wyszukiwania. Publikacje włączone na podstawie pełnego tekstu zostały pogrubione.

| L.p. | Autorzy, Tytuł, Czasopismo | Status na podst. pełnego tekstu | Powód wykluczenia (P, I, S) |
|------|---|---------------------------------|-----------------------------|
| 1 | Ahn, C. S., Dothard, E. H., Garner, M. L., Feldman, S. R., & Huang, W. W. (2015). To test or not to test? An updated evidence-based assessment of the value of screening and monitoring tests when using systemic biologic agents to treat psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> , 73(3), 420-428. | Wykluczono | S |
| 2 | Alavian, S. M., & Haghbin, H. (2016). Relative importance of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma in EMRO countries and the Middle East: a systematic review. <i>Hepatitis monthly</i> , 16(3). | Wykluczono | S |
| 3 | Amini, A., Varsaneux, O., Kelly, H., Tang, W., Chen, W., Boeras, D. I., ... & Easterbrook, P. (2017). Diagnostic accuracy of tests to detect hepatitis B surface antigen: a systematic review of the literature and meta-analysis. <i>BMC infectious diseases</i> , 17(1), 698. | Włączone | |
| 4 | Aspinall, E. J., Doyle, J. S., Corson, S., Hellard, M. E., Hunt, D., Goldberg, D., ... & Stooove, M. (2015). Targeted hepatitis C antibody testing interventions: a systematic review and meta-analysis. | Włączone | |
| 5 | Bottero, J., Brouard, C., Roudot-Thoraval, F., Deuffic-Burban, S., Hofliger, P., Abergel, A., ... & Abergel, A. (2016). 2014 French guidelines for hepatitis B and C screening: a combined targeted and mass testing strategy of chronic viruses namely HBV, HCV and HIV. <i>Liver International</i> , 36(10), 1442-1449. | Wykluczono | S |
| 6 | Buti, M., Ledesma, F., Domínguez-Hernández, R., Casado, M. Á., & Esteban, R. (2018). PIN39-IS THE UNIVERSAL POPULATION HEPATITIS C VIRUS | Wykluczono | S |

| | | | |
|----|--|-----------------|---|
| | SCREENING A COST-EFFECTIVE STRATEGY? A SYSTEMATIC REVIEW OF THE ECONOMIC EVIDENCE. <i>Value in Health</i> , 21, S227. | | |
| 7 | Chou, R., Dana, T., Bougatsos, C., Blazina, I., Khangura, J., & Zakher, B. (2014). Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: a systematic review to update the US Preventive Services Task Force recommendation. <i>Annals of internal medicine</i> , 161(1), 31-45. | Wykluczono | I |
| 8 | Erman, A., Krahn, M. D., Hansen, T., Wong, J., Bielecki, J. M., Feld, J. J., ... & Thein, H. H. (2019). Estimation of fibrosis progression rates for chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis update. <i>BMJ open</i> , 9(11). | Wykluczono | P |
| 9 | Gao, Z., Zhang, Y., Shan, H., Shi, L., Liu, J., Xu, M., ... & He, M. (2017). A 30-year systematic review and meta-analysis of hepatitis B virus among blood donors in mainland China: revealing increase of new threats. <i>Transfusion</i> , 57(8), 1988-1997. | Wykluczone | I |
| 10 | Gentile, G., Andreoni, M., Antonelli, G., & Sarmati, L. (2017). Screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy for hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation: a systematic review. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 23(12), 916-923. | Wykluczono | I |
| 11 | Geue, C., Wu, O., Xin, Y., Heggie, R., Hutchinson, S., Martin, N. K., ... & Consortium and ECDC. (2015). Cost-effectiveness of HBV and HCV screening strategies—a systematic review of existing modelling techniques. <i>PLoS one</i> , 10(12), e0145022. | Włączone | |
| 12 | Greenaway, C., Makarenko, I., Abou Chakra, C. N., Alabdulkarim, B., Christensen, R., Palayew, A., ... & Noori, T. (2018). The effectiveness and cost-effectiveness of hepatitis C screening for migrants in the EU/EEA: a systematic review. <i>International journal of environmental research and public health</i> , 15(9), 2013. | Wykluczono | I |
| 13 | Hahné, S. J., Veldhuijzen, I. K., Wiessing, L., Lim, T. A., Salminen, M., & van de Laar, M. (2013). Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. <i>BMC infectious diseases</i> , 13(1), 181. | Włączone | |
| 14 | Keith, P. J., Wetter, D. A., Wilson, J. W., & Lehman, J. S. (2014). Evidence-based guidelines for laboratory screening for infectious diseases before initiation of systemic immunosuppressive agents in patients with autoimmune bullous dermatoses. <i>British Journal of Dermatology</i> , 171(6), 1307-1317. | Wykluczono | I |
| 15 | Khan, H., Hill, A., Main, J., Brown, A., & Cooke, G. (2017). Can hepatitis C virus antigen testing replace ribonucleic acid polymerase chain reaction analysis for detecting hepatitis C virus? A systematic review. In <i>Open forum infectious diseases</i> (Vol. 4, No. 2, p. ofw252). US: Oxford University Press. | Wykluczono | I |
| 16 | Khuroo, M. S., Khuroo, N. S., & Khuroo, M. S. (2015). Diagnostic accuracy of point-of-care tests for hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. <i>PLoS one</i> , 10(3), e0121450. | Wykluczono | I |
| 17 | Lange, B., Cohn, J., Roberts, T., Camp, J., Chauffour, J., Gummadi, N., ... & Pichler, C. (2017). Diagnostic accuracy of serological diagnosis of hepatitis C and B using dried blood spot samples (DBS): two systematic reviews and meta-analyses. <i>BMC infectious diseases</i> , 17(1), 700. | Włączone | |
| 18 | Maimone, S., Caccamo, G., Squadrito, G., Alibrandi, A., Saffioti, F., Spinella, R., ... & Raimondo, G. (2017). A combination of different diagnostic tools allows identification of inactive hepatitis B virus carriers at a single time point evaluation. <i>Liver International</i> , 37(3), 362-368. | Wykluczono | S |
| 19 | Mason, L. M., Veldhuijzen, I. K., Duffell, E., van Ahee, A., Bunge, E. M., Amato-Gauci, A. J., & Tavoschi, L. (2019). Hepatitis B and C testing strategies in healthcare and community settings in the EU/EEA: A systematic review. <i>Journal of viral hepatitis</i> , 26(12), 1431-1453. | Wykluczono | I |
| 20 | Mason, L. M., Veldhuijzen, I. K., Duffell, E., van Ahee, A., Bunge, E. M., Amato-Gauci, A. J., & Tavoschi, L. (2019). Hepatitis B and C testing strategies in healthcare and community settings in the EU/EEA: A systematic review. <i>Journal of viral hepatitis</i> , 26(12), 1431-1453. | Wykluczono | S |

| | | | |
|----|--|-----------------|----------|
| 21 | Morgan, J. R., Servidone, M., Easterbrook, P., & Linas, B. P. (2017). Economic evaluation of HCV testing approaches in low and middle income countries. <i>BMC infectious diseases</i> , 17(1), 697. | Wykluczono | S |
| 22 | Muzembo, B. A., Mbeni, N. C., & Nakayama, S. F. (2017). Systematic review with meta-analysis: performance of dried blood spots for hepatitis C antibodies detection. <i>Public health</i> , 153, 128-136. | Włączone | |
| 23 | Parry, J. V., Easterbrook, P., & Sands, A. R. (2017). One or two serological assay testing strategy for diagnosis of HBV and HCV infection? The use of predictive modelling. <i>BMC infectious diseases</i> , 17(1), 705. | Wykluczono | S |
| 24 | Radley, A., Robinson, E., Aspinall, E. J., Angus, K., Tan, L., & Dillon, J. F. (2019). A systematic review and meta-analysis of community and primary-care-based hepatitis C testing and treatment services that employ direct acting antiviral drug treatments. <i>BMC health services research</i> , 19(1), 765. | Wykluczono | I |
| 25 | Sarmati, L., Andreoni, M., Antonelli, G., Arcese, W., Bruno, R., Coppola, N., ... & Pane, F. (2017). Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation—a position paper. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> , 23(12), 935-940. | Wykluczono | P |
| 26 | Tan, J., Mao, X., Zhang, G., Wang, W., Pan, T., Liu, X., & Sun, X. (2018). Hepatitis B surface antigen positivity during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of viral hepatitis</i> , 25(11), 1372-1383. | Wykluczono | P |
| 27 | Tang, W., Chen, W., Amini, A., Boeras, D., Falconer, J., Kelly, H., ... & Easterbrook, P. (2017). Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature. <i>BMC infectious diseases</i> , 17(1), 695. | Włączone | |
| 28 | Vázquez-Morón, S., Jiménez, B. A., Jiménez-Sousa, M. A., Bellón, J. M., Ryan, P., & Resino, S. (2019). Evaluation of the diagnostic accuracy of laboratory-based screening for hepatitis C in dried blood spot samples: A systematic review and meta-analysis. <i>Scientific reports</i> , 9(1), 1-12. | Włączone | |
| 29 | Wijarnpreecha, K., Thongprayoon, C., Sanguankeo, A., Upala, S., Ungprasert, P., & Cheungpasitporn, W. (2017). Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. <i>Clinics and research in hepatology and gastroenterology</i> , 41(1), 39-45. | Wykluczono | S |
| 30 | Yeo, Y. H., Ho, H. J., Yang, H. I., Tseng, T. C., Hosaka, T., Trinh, H. N., ... & Rodríguez, M. (2019). Factors associated with rates of HBsAg seroclearance in adults with chronic HBV infection: a systematic review and meta-analysis. <i>Gastroenterology</i> , 156(3), 635-646. | Wykluczono | P |
| 31 | Yeo, Y. H., Ho, H. J., Yang, H. I., Tseng, T. C., Hosaka, T., Trinh, H. N., ... & Rodríguez, M. (2019). Factors associated with rates of HBsAg seroclearance in adults with chronic HBV infection: a systematic review and meta-analysis. <i>Gastroenterology</i> , 156(3), 635-646. | Wykluczono | P |
| 32 | Zheng, J., Ou, Z., Xu, Y., Xia, Z., Lin, X., Jin, S., ... & Wu, J. (2019). Hepatitis B virus-specific effector CD8+ T cells are an important determinant of disease prognosis: A meta-analysis. <i>Vaccine</i> , 37(18), 2439-2446. | Wykluczono | I |
| 33 | Zhou, K., Fitzpatrick, T., Walsh, N., Kim, J. Y., Chou, R., Lackey, M., ... & Tucker, J. D. (2016). Interventions to optimise the care continuum for chronic viral hepatitis: a systematic review and meta-analyses. <i>The Lancet infectious diseases</i> , 16(12), 1409-1422. | Włączone | |

P – populacja; I – interwencja; S – metodyka

Zal 17 Zal 20 Proponowany szablon programu polityki zdrowotnej z zakresu profilaktyki HCV.