



Opinia Prezesa

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

nr 23/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 r.

o projekcie programu polityki zdrowotnej pn. „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania zakażeń HCV w mieście Lesznie w roku 2020”

Po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości, negatywnie opiniuję projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania zakażeń HCV w mieście Lesznie w roku 2020”.

Uzasadnienie

Projekt programu odnosi się do istotnego problemu zdrowotnego, jakim są zakażenia HCV. Zgodnie z mapą potrzeb zdrowotnych zapadalność rejestrowana dla rozpoznania z grupy „Przewlekłe WZW typu C” w roku 2016, wyniosła 7,9 tys. przypadków w Polsce, a współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tysięcy ludności wyniósł 20,6. W województwie wielkopolskim, wartości te wynosiły odpowiednio 428 oraz 12,3.

Wobec powyższych wskaźników, działania proponowane w ramach niniejszego projektu, mogłyby stanowić uzupełnienie istniejących świadczeń gwarantowanych, jednak przyjęte założenia i konstrukcja programu nie umożliwiają adekwatnego odniesienia się do potrzeb zdrowotnych. Projekt zawiera liczne nieścisłości, a najważniejsze uwagi odnoszą się do schematu postępowania i wewnętrznej spójności programu:

- u osób, które uzyskają pozytywny wynik testu na obecność anty-HCV zaplanowano przeprowadzenie powtórnej diagnostyki na obecność przeciwciał anty-HCV, co nie jest zalecanym schematem przez wytyczne;
- po uzyskaniu pozytywnego testu na obecność przeciwciał anty-HCV, zaplanowano kierowanie pacjentów do poradni specjalistycznej, natomiast zalecanym postępowaniem, jest skierowanie pacjenta do poradni, dopiero po przeprowadzeniu badania HCV RNA metodą PCR.

Ponadto zidentyfikowano następujące niedociągnięcia programu:

- Cel główny programu nie odnosi się precyzyjnie do czasu, w którym miałby zostać osiągnięty oraz do wartości docelowej, do której miałyby dążyć działania podejmowane w ramach programu. Ponadto cel w aktualnym brzmieniu jest niemierzalny, ponieważ nie jest możliwe zidentyfikowanie poziomu szerzenia się zakażenia;



- Cel trzeci spośród celów szczegółowych został sformułowany nieprawidłowo, gdyż sformułowano go na znacznym poziomie ogólności, co powoduje że jest niemierzalny. Uniemożliwia to dokonanie prawidłowego doboru mierników efektywności;
- Mierniki efektywności również zostały sformułowane nieprawidłowo. Część z nich nie spełnia swojej funkcji pomiarowej. Ponadto, w przypadku niektórych wskaźników nie podano uzasadnienia dla przyjętych wartości docelowych. Nie zdefiniowano wskaźników odnoszących się do większości celów programu, w tym do celu głównego;
- W odniesieniu do liczebności populacji docelowej pojawiają się rozbieżności. W punkcie dotyczącym oszacowania liczebności wskazano 650 osób, natomiast w budżecie wskazano liczbę 600 osób. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że odsetek populacji, który zaplanowano włączyć do programu jest niewielki i wynosi 1,3% w stosunku do całkowitej liczby osób dorosłych w mieście. Należy mieć na uwadze, że powinno się dążyć do uwzględnienia jak największej liczby osób, w miarę możliwości finansowych gminy;
- Ewaluacja nie umożliwia kompleksowej oceny efektywności podjętych działań, co zostało wyjaśnione w dalszej części opinii. Ewaluacja ma podstawowe znaczenie w procesie oceny wpływu działań podejmowanych w programach zdrowotnych, więc jej przeprowadzenie jest istotne dla podjęcia ewentualnej kontynuacji działań ujętych w programach;
- W ramach budżetu nie zostały przewidziane koszty związane z prowadzeniem monitorowania oraz ewaluacji. Jeśli ww. czynności mają być zrealizowane w ramach ponoszonych kosztów stałych, to również należy to opisać.

Przedmiot opinii

Przedmiotem opinii jest projekt programu polityki zdrowotnej z zakresu wykrywania zakażeń WZW C. Budżet przeznaczony na realizację programu wynosi 15 tys. PLN, zaś okres realizacji to rok 2020.

Opinia Prezesa Agencji została przygotowana w oparciu o ocenę technologii medycznej proponowanej w ramach programu polityki zdrowotnej zgodnie z kryteriami zawartymi w art. 31a ust. 1 i art. 48 ust. 4 ustawy o świadczeniach wraz z oceną założeń projektu programu polityki zdrowotnej, które wspierają efektywność kliniczną i kosztową technologii medycznej planowanej w programie.

Ocena projektu programu polityki zdrowotnej

Znaczenie problemu zdrowotnego

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

W projekcie poprawnie opisano problem zdrowotny jakim jest wirusowe zapalenie wątroby (WZW), w tym zwrócono uwagę na drogi zakażenia i grupy ryzyka. Zaznaczono, że zakażenie wirusem HCV w większości przypadków przebiega bez charakterystycznych objawów, co może prowadzić do marskości wątroby lub raka. Podkreślono również istotność diagnostyki zakażenia HCV.

W sposób zdawkowy odniesiono się do epidemiologii zakażeń wirusem HCV oraz nie odniesiono się do map potrzeb zdrowotnych. Wskazano, że WZW typu C to problem epidemiologiczny i społeczny dotyczący ok. 3% populacji świata, a rocznie zakażeniu ulega ok. 3-4 mln osób. Zaznaczono, że według prognoz WHO, przy braku wykrywalności wirusa HCV, a co za tym idzie właściwej terapii, liczba zgonów spowodowanych przez WZW typu C w najbliższych latach zwiększy się kilkukrotnie. Wskazano, że na podstawie badań epidemiologicznych i szacunków Polskiej Grupy Ekspertów HCV liczba zakażonych w Polsce może wynosić ok. 730 tys., czyli 1,9% populacji, przy czym z tej grupy zdiagnozowanych jest jedynie kilka procent. Uwzględniając szacunki Polskiej Grupy Ekspertów HCV, w programie zaznaczono, że należy spodziewać się, że przeciwciała anty HCV mogą występować u ok. 1100 mieszkańców Leszna. Należy wskazać, że zgodnie z odnalezionym dokumentem PGE HCV 2019,

liczba osób z aktywnym zakażeniem HCV wynosi 0,5%. W związku z powyższym szacunki wskazane w projekcie programu są obciążone dużym ryzykiem i mogą okazać się niewłaściwe.

Zgodnie z mapą potrzeb zdrowotnych zapadalność rejestrowana dla rozpoznań z grupy „Przewlekłe WZW typu C” w roku 2016 wyniosła 7,9 tys. przypadków w Polsce, a współczynnik zapadalności rejestrowanej na 100 tysięcy ludności wyniósł 20,6. W województwie wielkopolskim, wartości te wynosiły odpowiednio 428 oraz 12,3.

Dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny, wskazują że w Polsce w 2017 r. na WZW typu C zachorowało 4 010 osób (zapadalność 10,44/100 tys.). Z kolei w 2018 r. wykryto 3 442 nowych przypadków zakażenia wirusem HCV (zapadalność 8,96/100 tys.), z czego 415 w województwie wielkopolskim (zapadalność 11,89/100 tys.).

Cele i efekty programu

Głównym założeniem programu jest „wczesna identyfikacja i zmniejszenie się szerzenia zakażeń HCV wśród mieszkańców miasta Leszna”.

Warto wskazać, że cel główny nie został wyraźnie zdefiniowany i precyzyjnie (w odniesieniu do planowanego czasu) wytyczony, a jego osiągnięcie nie będzie stanowiło potwierdzenia skuteczności zaplanowanych działań. Cel dot. zmniejszenia się szerzenia zakażeń HCV jest niemierzalny, ponieważ nie jest możliwe zbadanie procesu szerzenia się zakażenia na podstawie podejmowanych w programie działań. Realne jest jedynie pozyskanie danych dot. liczby osób ze zidentyfikowanym zakażeniem HCV. Nie przytoczono również wartości docelowej do której mają dążyć działania podejmowane w ramach programu.

W treści projektu wskazano również 5 celów szczegółowych, tj.:

- 1) „wzrost dostępności do świadczeń diagnostycznych, realizowanych w kierunku wczesnego wykrywania zakażeń HCV”;
- 2) „wzrost wykrywalności zakażeń HCV w populacji docelowej”;
- 3) „zwiększenie świadomości zdrowotnej mieszkańców w zakresie czynników ryzyka oraz możliwości ograniczenia szerzenia się zakażeń HCV”;
- 4) „zapobieganie odległym następstwom zdrowotnym zakażenia wirusem HCV w populacji miasta”;
- 5) „zmniejszenie liczby infekcji HCV w populacji miasta”.

Pierwszy cel szczegółowy odnosi się do zwiększenia dostępności do świadczeń, nie zaś do oczekiwanego efektu zdrowotnego w grupie docelowej. Cel drugi jest powieleniem pierwszej części celu głównego. Cel trzeci został sformułowany nieprawidłowo, ponieważ nie jest możliwy do zmierzenia, na podstawie działań podejmowanych w programie. Cel 4 został sformułowany na dużym poziomie ogólności, co uniemożliwia dokonanie prawidłowego doboru mierników efektywności.

W projekcie programu zaproponowano 6 mierników efektywności, tj.:

- (1) „liczba osób objętych badaniem ankietowym tj. zgłaszających się do programu - ok. 800 osób”;
- (2) „liczba osób poddanych pojedynczym testom diagnostycznym w ramach programu - ok. 600 osób”;
- (3) „odsetek populacji docelowej uczestniczącej w programie - 1,3%”;
- (4) „odsetek osób z wynikiem dodatnim na obecność przeciwciał anti-HCV w etapie I - 1,5% z osób przebadanych”;
- (5) „odsetek osób z dwukrotnym wynikiem dodatnim testu na obecność przeciwciał anti-HCV w etapie II - 1,0% z osób przebadanych”;

- (6) „odsetek osób z aktywnym zakażeniem HCV rozpoznany na podstawie obecności HCV-RNA w etapie pogłębionej diagnostyki - 0,8% z osób przebadanych”.

Należy zaznaczyć, że mierniki powinny umożliwiać obiektywną i precyzyjną ocenę stopnia realizacji wyznaczonych celów oraz powinny być istotnym odzwierciedleniem zdarzeń lub faktów występujących w danym programie, wyrażonych w odpowiednich jednostkach miary. Wskaźniki 1, 2, 3 nie spełniają funkcji mierników efektywności, natomiast mogą zostać wykorzystane podczas monitorowania. W przypadku pozostałych wskaźników nie wskazano uzasadnienia dla przyjętych wartości docelowych. Do większości celów szczegółowych oraz celu głównego, nie przytoczono mierników efektywności.

Populacja docelowa

Program skierowany będzie do mieszkańców miasta Leszna w wieku powyżej 18 r.ż. Wskazano, że populacja docelowa wynosi 50 726 osób. Dane przedstawione w programie są zbliżone do informacji zamieszczonych na stronie internetowej GUS za 2018 r.

Działania edukacyjne skierowane będą do całej populacji docelowej, natomiast do części diagnostycznej programu kwalifikowane będą osoby z populacji docelowej, które należą do grup podwyższonego ryzyka zakażenia HCV. Liczebność osób z grup ryzyka oszacowano na 650 osób, co stanowi ok. 1,3% całej populacji docelowej. Należy zaznaczyć, że zgodnie z PGE HCV 2017 przeciwciała anti-HCV posiada ok. 0,9-1,9% populacji Polski. Natomiast dane epidemiologiczne wskazują, iż w 2018 r. na WZW C, w województwie wielkopolskim zachorowało łącznie 415 osób. W programie istnieją rozbieżności dotyczące liczebności populacji, która będzie miała możliwość wzięcia udziału w programie: wskazano, że programem zostanie objęte 650 osób (1,3%), natomiast w pkt. dotyczącym kosztów wskazano 600 osób. Nie wskazano w jaki sposób, zaplanowano docierać do osób, które miałyby zakwalifikować się do programu. Warto również mieć na uwadze dążenie do obejmowania programami przesiewowymi, jak największej liczby osób, w miarę możliwości finansowych.

Najnowsze wytyczne, USPSTF 2020, wskazują że badanie przesiewowe powinno zostać wykonane w populacji ogólnej w wieku od 18 do 79 roku życia oraz w grupach ryzyka wśród osób spoza powyższego zakresu wiekowego. Według pozostałych wytycznych badaniami przesiewowymi w kierunku HCV powinny być objęte wszystkie osoby należące do populacji wysokiego ryzyka wystąpienia zakażenia tymi wirusami: osoby przyjmujące dożylne 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; osoby z objawami chorób wątroby; osoby, które doznały urazu spowodowanego igłą; migranci z krajów o wysokiej częstotliwości występowania zakażeń; dzieci matek zakażonych wirusowym zapaleniem wątroby (PGE HCV 2019, GESA 2018, AASLD/IDSA 2019, HAS 2016, ACP/CDC 2017, AASLD 2018, PGE HBV 2018).

Interwencja

W ramach programu zaplanowano przeprowadzenie kampanii informacyjno-edukacyjnej, testów przesiewowych anti-HCV oraz badanie HCV RNA techniką łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR). Poszczególne interwencje zostały szczegółowo omówione poniżej.

Działania edukacyjne:

W ramach działań edukacyjnych zaplanowano przeprowadzenie kampanii informacyjno-edukacyjnej, która miała na celu zwiększenie świadomości zdrowotnej, zwrócenie uwagi na bezpieczne zachowania zdrowotne i zachęcenie do dbania o zdrowie poprzez profilaktyczne badania diagnostyczne w kierunku wykrycia wirusa HCV. Informacje te miałyby się znajdować na ulotkach rozprowadzanych na terenie miasta Leszna, a także na stronie internetowej miasta, w mediach społecznościowych, lokalnej prasie oraz telewizji. Należy zaznaczyć, że wytyczne (ACP/CDC 2017, HAS 2016, NICE 2012, PGE HCV 2019, AASLD/IDSA 2019) wskazują na potrzebę prowadzenia działań informacyjno-edukacyjnych i/lub poradnictwa poekspozycyjnego w połączeniu z badaniami przesiewowymi.

Badanie przesiewowe - testy przesiewowe anty-HCV:

Odnalezione rekomendacje (PGE HCV 2019, AASLD/IDSA 2019, EASL 2018, GESA 2018, WHO 2017 USPSTF 2020) podkreślają istotę prowadzenia badań przesiewowych w kierunku HCV. Badania przesiewowe w kierunku HCV należy prowadzić przy wykorzystaniu oznaczenia przeciwciał anty-HCV we krwi (PGE HCV 2019, EASL 2018, GESA 2018, WHO 2017, USPSTF 2020). W projekcie zaplanowano przeprowadzenie badań diagnostycznych za pomocą testów przesiewowych anty-HCV. Planowane do podjęcia działania w zakresie prowadzenia badań przesiewowych miały być skierowane wyłącznie do osób z grup ryzyka zakażeniem wirusem HCV. U osób, u których zostałaby stwierdzona obecność przeciwciał anty-HCV zaplanowano wykonanie badania dodatkowe w kierunku HCV RNA. Postępowanie takie jest zgodne z obowiązującymi rekomendacjami w omawianym zakresie (AASLD/IDSA 2017, WHO 2016, CDC 2015, NHS 2015, AAFP 2014, USPSTF 2020, SIGN 2013, NICE 2013, SASLT 2012).

Wskazano, że u osób, które uzyskały pozytywny wynik testu na obecność anty-HCV miałyby zostać przeprowadzona powtórna diagnostyka na obecność przeciwciał anty-HCV. Należy zaznaczyć, że takie podejście nie znajduje odzwierciedlenia w rekomendacjach, zatem nie powinno się wykonywać powtórnego testu.

Diagnostyka laboratoryjna - badanie HCV RNA techniką łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR)

Należy podkreślić, że zgodnie z rekomendacjami, w przypadku uzyskania dodatniego wyniku badania anty-HCV, należy potwierdzić wynik w innym badaniu. Rekomendowaną metodą potwierdzania zakażenia HCV jest oznaczanie HCV RNA metodą PCR (GESA 2018, AASLD/IDSA 2017, EASL 2016, IOZ 2014, USPSTF 2020, PGR 2012/2013), co zostało uwzględnione w projekcie.

Należy mieć na uwadze fakt, że finansowanie badań na obecność przeciwciał anty-HCV oraz HCV-RNA metodą PCR nie jest obecnie dostępne w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych z zakresu POZ. Część wytycznych sugeruje jednak, aby testy w kierunku wykrywania HCV były dostępne u lekarza pierwszego kontaktu (NICE 2013, SIGN 2013). Obecnie ww. świadczenia dostępne są w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Monitorowanie i ewaluacja

Projekt programu zakłada przeprowadzenie jego monitorowania i ewaluacji. Należy pamiętać, że monitorowanie i ewaluacja są istotnymi elementami programu, które umożliwiają bieżącą ocenę jego przebiegu oraz określenie wpływu programu na sytuację społeczną i zdrowotną w perspektywie wieloletniej. Monitorowanie jest procesem zbierania danych o realizacji programu i służy kontrolowaniu ich przebiegu i postępu. Ewaluacja natomiast jest analizą danych z PPZ, realizowaną w celu oceny efektów prowadzonych działań.

W ramach oceny zgłaszalności wskazano, że zaplanowano analizę liczby osób, zgłaszających się do programu. W punkcie dot. mierników efektywności wskazano również 3 wskaźniki, które mogą zostać wykorzystane podczas oceny zgłaszalności, tj.: „liczba osób objętych badaniem ankietowym tj. zgłaszających się do programu”, „liczba osób poddanych pojedynczym testom diagnostycznym w ramach programu”, „odsetek populacji docelowej uczestniczącej w programie”. W ramach zgłaszalności powinien zostać uwzględniony także wskaźnik, odnoszący się do odsetka osób, które przerwały udział w programie.

W ramach oceny jakości świadczeń zaplanowano ankietę satysfakcji co jest prawidłowym działaniem.

Ocena efektywności programu będzie oparta o analizę „odsetka populacji docelowej uczestniczącej w programie”, „odsetka z wynikiem dodatnim na obecność przeciwciał anty-HCV w etapie I”, „odsetka osób z aktywnym zakażeniem HCV rozpoznany na podstawie obecności HCV-RNA w ramach pogłębionej diagnostyki” oraz „ewentualnych czynników zakłócających przebieg programu”.

Należy zaznaczyć, że ewaluacja programu powinna opierać się na porównaniu stanu sprzed wprowadzenia działań w ramach programu, a stanem po jego zakończeniu. Jednak nie wszystkie wskaźniki zostały poprawnie sformułowane (pierwszy i ostatni z ww. wskaźników odnoszą się

bardziej do monitorowania). Biorąc pod uwagę zaplanowanie niewielkiej liczby wskaźników ewaluacyjnych kompleksowa ocena efektywności podjętych działań może okazać się utrudniona. Przykładowymi wskaźnikami możliwymi do zastosowania w ramach ewaluacji mogłyby być:

- liczba zakażeń HCV w stosunku do poprzednich lat;
- liczba nowo wykrytych zakażeń HCV w stosunku do poprzednich lat (na 100 tys mieszkańców);
- liczba osób leczonych na zakażenia HCV w stosunku do poprzednich lat.

Warunki realizacji

W programie przedstawiono etapy realizacji programu.

W projekcie określono warunki dotyczące personelu, wyposażenia i warunków lokalowych.

Realizatorem programu będzie podmiot leczniczy wyłoniony w drodze konkursu ofert, co pozostaje zgodzie z zapisami ustawowymi.

W programie odniesiono się do sposobu zakończenia udziału w programie. Osoby zdiagnozowane w ramach programu z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał anti-HCV we krwi zaplanowano skierowanie od lekarza POZ do poradni specjalistycznej w ramach świadczeń finansowanych przez NFZ. Biorąc pod uwagę zaplanowane interwencje nie jest zasadne kierowanie wszystkich osób z pozytywnym wynikiem testu na obecność przeciwciał anti-HCV we krwi do poradni specjalistycznej. Takie działanie powinno nastąpić dopiero po przeprowadzeniu badania HCV RNA metodą PCR.

W przypadku rozpoczęcia finansowania badań w kierunku anti-HCV w ramach skierowania od lekarza POZ, możliwe byłoby korzystanie ze świadczeń na zasadach określonych w ustawie, a realizacja niniejszego programu zostałaaby zaprzestana.

Koszty jednostkowe zostały oszacowane następująco: działania informacyjno-edukacyjne – 1 000 zł, I test anti-HCV (600 osób) – 12 000 zł, II test anti-HCV (10 osób) – 200 zł, badanie HCV RNA metodą PCR (9 osób) – 1 800 zł. Koszt całkowity będzie wynosił 15 000 zł.

Program za zostać sfinansowany ze środków miasta Leszno.

Wnioski z oceny technologii medycznej przeprowadzonej przez Agencję

Problem zdrowotny

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

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

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

Alternatywne świadczenia

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

Ocena technologii medycznej

W ramach wyszukiwania odnaleziono wytyczne:

- Polska Grupa Ekspertów HBV – PGE HBV 2018;
- American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD 2018;
- Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP 2018;
- World Health Organization- WHO 2017;
- American College of Physicians/ Centers for Disease Control and Prevention – ACP/CDC 2017;
- Haute Autorité de Santé – HAS 2016;
- The U.S. Preventive Services Task Forces - USPSTF 2020;
- The National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE 2012;
- Polska Grupa Ekspertów HCV – PGE HCV 2018;
- European Association for the Study of the Liver – EASL 2018;
- Gastroenterological Society of Australia – GESA 2018;
- American Association for the Study of Liver Diseases, Infectious Diseases Society of America – AASLD/IDSA 2017;
- Canadian Task Force on Preventive Health Care – CTFPHC 2017.

Wirusowe zapalenie wątroby typu C

Część z odnalezionych rekomendacji wskazuje, że badania przesiewowe powinny być skierowane do grup podwyższonego ryzyka (GESA 2018, AASLD/IDCA 2017, CTFPHC 2017, NICE 2013). Należy jednak mieć na uwadze, że wytyczne USPSTF 2020, wskazują na wykonywanie badań przesiewowych w populacji ogólnej w wieku od 18 do 79 lat, co jest rozszerzeniem populacji w której są zalecane, względem poprzedniego dokumentu USPSTF. Dodatkowo wytyczne te wskazują na zasadność wykonywania badań wśród osób młodszych niż 18 rok życia oraz starszych niż 79 rok życia, u których występują czynniki ryzyka.

W pozostałych wytycznych, wśród osób z grup ryzyka, które powinny zostać poddane skryningowi w kierunku HCV wymienia się przede wszystkim:

- osoby przyjmujące narkotyki dożylnie;
- osoby pozbawione wolności;
- osoby posiadające tatuaż lub poddające się kolczykowaniu ;
- osoby, które otrzymały transfuzję krwi lub przeszczep organu przed rokiem 1990 ;
- osoby z zaburzeniami krzepnięcia, które przed 1993 r. leczone były przy pomocy preparatów krwiopochodnych lub osoczowych czynników krzepnięcia;
- osoby, które otrzymywały krew lub produkty krwiopochodne (przed 1992 roku);
- dzieci matek zakażonych HCV;
- partnerzy seksualni osób zakażonych HCV (osoby z grup zwiększonego ryzyka transmisji HCV, np. mężczyźni mający kontakty seksualne z mężczyznami, osoby z koinfekcją HIV/HCV)

- osoby zakażone HIV, HBV ;
- osoby z objawami chorób wątroby ;
- osoby, które doznały urazu spowodowanego igłą ;
- poddawanie się długotrwałej hemodializie ;
- migranci z krajów o wysokiej częstości występowania zakażeń HCV (Egipt, Pakistan, Europa Środkowo-Wschodnia, Afryka oraz Azja) ;
- ekspozycja personelu medycznego oraz służb bezpieczeństwa publicznego na krew zakażoną HCV (ukłucie, kontakt przez błony śluzowe) ;

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

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

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

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

Do prowadzenia przesiewu z wykorzystaniem RDT (szybki test diagnostyczny ang. *rapid diagnostic test*) odnosiły się rekomendacje przygotowane przez EASL 2018 oraz WHO 2017.

RDT 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 anty-HCV, a co za tym idzie poprawienia dostępu do opieki.

WHO wskazuje, że stosowanie RDT w kierunku przeciwciał HCV znajduje zastosowanie 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. W przypadku wykonywania badań testami RDT zamiast konwencjonalnymi EIA, WHO zaleca stosowanie testów o zapewnionej jakości. 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 (WHO 2017).

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami testy RDT wykrywające przeciwciała anty-HCV charakteryzują się akceptowalną czułością i specyficznością w porównaniu do badań laboratoryjnych EIA. Testy 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. Należy jednak podkreślić, że choć 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 (WHO 2017).

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 (WHO 2017).

Działania edukacyjne w zakresie HCV:

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

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

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

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

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono m.in:

- w zakresie wykrywania przeciwciał anti-HCV 1 - przegląd systematyczny i metaanalizę badań obserwacyjnych (Tang 2017)

W przeglądzie systematycznym i metaanalizie badań obserwacyjnych Tang 2017 (wykonanym na potrzeby rekomendacji WHO) oceniano RDT w kierunku przeciwciał anti-HCV. Do analizy włączono 52 badania obserwacyjne, z łączną liczbą 52 673 próbek do badań. Badania uwzględniały 30 różnych testów RDT, z czego najbardziej popularny to test OraQuick ADVANCE®, OraSure Technologies. W ramach analizy porównano:

- RDT z EIA: czułość i specyficzność RDT wynosiła odpowiednio 98% (95% CI 98-100%) i 100% (95% CI 100-100%) w porównaniu do EIA. W większości wyniki te odnoszą się do testów wykonywanych na próbkach z surowicy lub krwi pełnej, zatem nie tej pobieranej metodą „z palca” (mimo, iż są to nadal szybkie testy diagnostyczne).

Spośród wszystkich włączonych do przeglądu badań, tylko jedno Larrat 2012 (201 próbek; badanie kliniczno-kontrolne) obejmowało szybki test na próbce krwi pobranej z palca (OraQuick®); standard referencyjny – badanie PCR. W badaniu tym specyficzność testu EIA i OraQuick (materiał: krew pobrana z palca) wynosiła 100%, natomiast czułość odpowiednio 98,2% i 97,4%, natomiast czułość OraQuick na materiale z płynu z jamy ustnej wyniosła 94,6%, specyficzność 100% i była wyższa niż czułość i specyficzność EIA wykonywany na płynie z jamy ustnej – odpowiednio 71,7% i 94,3%.

- RDT z NAT: czułość i specyficzność dla RDT wynosiła odpowiednio 93% (95% CI 91%-95%) i 98% (95% CI 98%- 99%).
- RDT z EIA, NAT lub immunoblot: czułość i specyficzność dla RDT wynosiła odpowiednio 97% (95% CI 96% -98%) i 100% (95% CI 100%-100%).
- próbki pobrane z płynu jamy ustnej z próbkami krwi: czułość i specyficzność dla EIA (płyn z jamy ustnej) wynosiła odpowiednio 94% (95% CI 93%-96%) i 100% (95% CI 99%-100%),

natomiast dla próbek z krwi: czułość i specyficzność dla EIA wynosiła odpowiednio 98% (95% CI 97%-98%) i 98% (95% CI 98%- 98%).

- test OraQuick z innymi markami testów (materiał: płyn z jamy ustnej): czułość i specyficzność dla OraQuick wynosiła odpowiednio 98% (95% CI 97%-99%) i 100% (95% CI 90%-100%). Dla innych RDT bazujących na próbkach z jamy ustnej (innych niż OraQuick) ogólna czułość i specyficzność była niższa niż dla OraQuick wynosiła odpowiednio 88% (95% CI 84%-92%) i 99% (95% CI 99%- 100%).

W metaanalizie Tang 2017 wykazano, że ogólna czułość i swoistość badanych RDT wykonywanych wśród populacji ogólnej wynosiły odpowiednio 95% (95% CI 94%-96%) i 99% (95% CI 98%-99%), wśród populacji z wysokiego ryzyka 97% (95% CI 96%-98%) i 94% (95% CI 94%-95%), i wśród pacjentów szpitalnych 97% (95% CI 96%-98%) i 100% (95% CI 100%-100%).

Autorzy analizy zaznaczają, że RDT, w tym testy na materiale płynu z jamy ustnej, mają doskonałą czułość i swoistość w porównaniu do laboratoryjnych metod wykrywania przeciwciał anty-HCV w różnych warunkach. W odniesieniu do osób z towarzyszącym zakażeniem HIV, badania były niewystraszające do wykonania analizy w tej populacji.

Ograniczenia analizy klinicznej

Intepretując wyniki dokonanego przez Agencję przeglądu systematycznego należy mieć na uwadze jego ograniczenia:

- Odnalezione przeglądy systematyczne obejmowały jedynie badania obserwacyjne. Nie odnaleziono żadnych badań eksperymentalnych, tj. badań klinicznych z randomizacją, pseudorandomizacją, bez randomizacji;
- Należy mieć na uwadze, że w przypadku przeglądów systematycznych uwzględniających badania obserwacyjne oraz samych badań obserwacyjnych, nie można wnioskować o wpływie ocenianych interwencji na jakiegokolwiek punkty końcowe, a jedynie o zaobserwowanej korelacji;
- Autorzy przeglądów zwracali uwagę na to, że stosowanie różnych standardów referencyjnych w poszczególnych badaniach utrudniało metaanalizę wyników; jest to dodatkowo komplikowane przez szybkie zmiany w technologii i czułości analitycznej – LoD 0,130 IU/mL (granica wykrywalności zarówno w badanych testach, jak i w referencyjnych);
- W przeglądzie obejmującym testy na przeciwciała anty-HCV do analizy włączano badania obejmujące zarówno populację ogólną, pacjentów szpitalnych i populację wysokiego ryzyka, zatem wydajność diagnostyczna testów może być zależna od częstości występowania HCV, która jest różna w obrębie zróżnicowanych populacji; wskazuje się na potrzebę większej ilości badań na konkretnych grupach populacji;
- Autorzy przeglądów systematycznych zwracali uwagę na ryzyko tendencyjności publikacyjnej – badania w których uzyskano słabą wydajności testu mogą być rzadziej publikowane, co może prowadzić do zniekształcenia wyników całej analizy;
- Występuje duże zróżnicowanie między RDT w obrębie materiału do badań (krew obwodowa, krew kapilarna z palca, osocze, surowica, płyn z jamy ustnej), wymaganiach do przeprowadzenia testu, warunków transportu i przechowywania próbek a testami referencyjnymi tj. EIA – powoduje to, że bezpośrednio porównanie między EIA i RDT może dawać mniej znaczące wyniki;
- Badania włączone do przeglądów charakteryzowały się dużą heterogenicznością;
- W odniesieniu do testów RDT na przeciwciała anty-HCV odnaleziono badania w dużej mierze obejmowały RDT, gdzie krew do badań pobierana była z palca tak jak zaplanowano w ocenianym projekcie programu. Dodatkowo odnaleziono dowody wskazujące na bardzo dobre właściwości RDT, gdzie krew pochodzi z płynu z jamy ustnej;

- W większości odnalezionych rekomendacji brak odniesienia do prowadzenia przesiewu z wykorzystaniem RDT. Do owych testów w przypadku HCV – rekomendacje przygotowane przez EASL 2018 oraz WHO 2017;

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

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 48a ust. 1 i 3 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz.1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu: OT.440.19.2020 „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania zakażeń HCV w mieście Lesznie w roku 2020” realizowany przez: Miasto Leszno, Warszawa, marzec 2020 r. oraz raportu nr OT.423.4.2019: „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)”, luty 2020 Opinii Rady Przejrzystości nr 80/2020 z dnia 14 kwietnia 2020 roku o projekcie programu „Program profilaktyki i wczesnego wykrywania zakażeń HCV w mieście Lesznie w roku 2020”.