

PROGRAM BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU

wirusowego zapalenia wątroby typu C

REALIZOWANY W SYSTEMIE PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ

HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa
ul. Starowiślna 17/3,
31-038 Kraków

Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32

www.hta.pl

Kierownik projektu: Magdalena Władysiuk

Autorzy: Magdalena Monica
Anita Stożek-Tutro
Renata Zuchnicka
Iwona Żerda

Kontrola obliczeń: Robert Drzał
Korekta językowa: Małgorzata Faron

Opracowanie graficzne: Katarzyna Kapcia
Arkadiusz Galiński



Raport powstał pod auspicjami **Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ)**

prof. Robert Flisiak - Przewodniczący
prof. Waldemar Halota
dr hab. Jerzy Jaroszewicz
prof. Małgorzata Pawłowska
prof. Anna Piekarska
prof. Krzysztof Simon
dr hab. Krzysztof Tomasiewicz

Organizacje pacjentów:

Barbara Pepke

Kolegium Lekarzy Rodzinnych:

dr Michał Sutkowski

Prace analityczne prowadzone w ramach raportu były finansowane z grantu

AbbVie Polska

abbvie

SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	4
SŁOWO WSTĘPNE	6
WPROWADZENIE	7
REKOMENDACJE	9
1. CEL I METODYKA PRAC	12
1.1 CEL RAPORTU.....	13
1.2. METODYKA RAPORTU.....	13
1.2.1. OCENA SKUTECZNOŚCI BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU WYKRYWANIA ZAKAŻENIA HCV	13
1.2.2. WYTYPNE PRAKTYKI KLINICZNEJ W ODNIESIENIU DO WYKRYWANIA ZAKAŻENIA HCV	14
1.2.3. ROLA LEKARZA POZ W WYKRYWANIU ZAKAŻENIA HCV	14
1.2.4. ANALIZA OPŁACALNOŚCI WPROWADZENIA PROGRAMU BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU WZW C	16
1.2.5. TRUDNOŚCI W WYKRYWANIU ZAKAŻENIA HCV PRZEZ LEKARZY POZ	19
2. PROBLEM ZDROWOTNY	22
3. BADANIA PRZESIEWOWE W KIERUNKU HCV	25
4. OCENA SKUTECZNOŚCI BADAŃ PRZESIEWOWYCH W WYKRYWANIU HCV	28
5. WYTYPNE PRAKTYKI KLINICZNEJ W ODNIESIENIU DO WYKRYWANIA ZAKAŻENIA HCV	30
6. ROLA LEKARZA POZ W WYKRYWANIU ZAKAŻENIA HCV	34
7. WYNIKI ANALIZY OPŁACALNOŚCI WPROWADZENIA PROGRAMU BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU WZW C	41
8. TRUDNOŚCI W WYKRYWANIU ZAKAŻENIA HCV PRZEZ LEKARZY POZ	45
BIBLIOGRAFIA.....	53
SPIS TABEL	60
SPIS WYKRESÓW	61
ANEKS A. MATERIAŁY DODATKOWE.....	62
A.1. DODATKOWE DANE DO ROZDZIAŁU 1.2.4 (POZOSTAŁE PARAMETRY ANALIZY OPŁACALNOŚCI)	63
A.2. DODATKOWE DANE DO ROZDZIAŁU 4 (OCENA SKUTECZNOŚCI BADAŃ PRZESIEWOWYCH).....	66
A.3. DODATKOWE DANE DO ROZDZIAŁU 5 (PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY WYTYPNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ).....	69
A.4. DODATKOWE DANE DO ROZDZIAŁU 6 (ROLA LEKARZA POZ W WYKRYWANIU ZAKAŻENIA HCV)	70

INDEKS SKRÓTÓW

AASLD	Amerykańskie Towarzystwo Badań Chorób Wątroby <i>(American Association for the Study of Liver Disease)</i>
Anty-HCV	Przeciwciała przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja HTA <i>(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)</i>
CASL	Kanadyjskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą <i>(Canadian Association for the Study of Liver)</i>
CFTPHC	Kanadyjska Grupa Robocza opracowująca wytyczne praktyki klinicznej <i>(Canadian Task Force on Preventive Health Care)</i>
DAA	Leki o bezpośrednim, swoistym działaniu przeciwwirusowym <i>(Direct Acting Antivirals)</i>
DEH	Irlandzki Departament Zdrowia <i>(Department of Health, Ireland)</i>
DC	Zdekompensowana marskość wątroby <i>(Decompensated cirrhosis)</i>
EASL	Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Wątrobą <i>(European Association for the Study of Liver)</i>
GT	Genotyp
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCC	Rak wątrobowokomórkowy <i>(Hepatocellular carcinoma)</i>
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C <i>(Hepatitis C virus)</i>
HCV-RNA	Kwas rybonukleinowy wirusa zapalenia wątroby typu C
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności <i>(Human immunodeficiency virus)</i>
IDSa	Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych <i>(Infectious Diseases Society of America)</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna

RDT	Szybki test diagnostyczny <i>(Rapid diagnostic test)</i>
QALY	Lata życia skorygowane jakością <i>(Quality-adjusted life years)</i>
SVR	Trwała odpowiedź wirusologiczna <i>(Sustained virological response)</i>
USPTF	Amerykańska Grupa Robocza opracowująca wytyczne praktyki klinicznej <i>(U.S. Preventive Task Force)</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(World Health Organization)</i>
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

SŁOWO WSTĘPNE

O istnieniu wirusa HCV wiemy już ponad 30 lat a mimo to wciąż spotykamy się z przypadkami diagnozowania pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C w stanie skrajnego spustoszenia organizmu.

W naszych stowarzyszeniach i fundacjach na co dzień poznajemy ludzi, którzy teoretycznie nie mieli podstaw przypuszczać, że mogli być zakażeni wirusem HCV. Odpowiednio wcześniej postawiona diagnoza pozwoliła zmienić bieg ich życia, a może nawet uratować ich przed śmiercią. Gdyby można było wcześniej wykonać u nich badanie na obecność przeciwciał anti-HCV, dziś część z nich nie miałaby problemu leczenia marskości wątroby. Byłoby o wiele łatwiej, gdyby wiedzieli o swoim WZW C wcześniej, nim doszło do ogromnego spustoszenia w ich organizmach.

Mając na uwadze to, jakimi metodami diagnozowania i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C obecnie dysponujemy, nieskorzystanie z nich za cenę zdrowia i życia ludzkiego byłoby dla nas porażką. Dlatego organizacje pacjentów skupionych w Koalicji Hepatologicznej nie ustają w szerzeniu wiedzy nt. zagrożeń związanych z WZW C.

Wierzę i liczę bardzo mocno na to, że stworzenie rekomendacji ułatwiających odnalezienie i zdiagnozowanie tysięcy osób nieświadomych swojego zakażenia w gabinetach lekarza podstawowej opieki zdrowotnej w znacznej mierze przybliży nas do eliminacji HCV w Polsce.

BARBARA PEPKE

PREZES FUNDACJI GWIAZDA NADZIEI
LIDER KOALICJI HEPATOLOGICZNEJ

WPROWADZENIE

Zakażenie wirusem HCV (*Hepatitis C Virus*), które jest przyczyną wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) stanowi istotny problem w Polsce z punktu widzenia epidemiologicznego i zdrowotnego z uwagi na fakt, iż zakażenie zwykle przebiega bezobjawowo przez wiele lat, aż do momentu wystąpienia zaawansowanych zmian zapalno-martwiczych wątroby, a nieświadomi własnej infekcji chorzy mogą być źródłem nowych zakażeń.

Mimo iż w ostatnich latach opracowano skuteczne i bezpieczne terapie przeciwwirusowe, które aktualnie w Polsce finansowane są ze środków publicznych, chorobowość wynikająca z zakażenia HCV nie została wystarczająco opanowana. Główną przyczyną tego zjawiska jest nadal niska wykrywalność zakażeń. Szacuje się, iż blisko 80% polskich zainfekowanych nie jest świadomych swojego zakażenia, pomimo pojawiających się akcji przesiewowych [1]. Aktualnie brak jest nadal systemowego i ogólnokrajowego programu pod kątem badań przesiewowych w kierunku zakażenia HCV w Polsce. Dodatkowo, czynnikiem sprzyjającym rozprzestrzenianiu zakażenia HCV, jest zbyt wolno rosnący poziom wiedzy w społeczeństwie dotyczący HCV oraz jego dróg zakażenia.

Z uwagi na istotne konsekwencje zdrowotne i ekonomiczne nieleczzonego zakażenia HCV, w 2016 r. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) przyjęła globalną strategię mającą na celu eliminację WZW C do 2030 r. [2], do czego zobowiązała się również Polska. Realizacja powyższej strategii w Polsce może zostać osiągnięta dzięki upowszechnieniu wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HCV, poprzez zwiększenie kompetencji lekarzy placówek podstawowej opieki zdrowot-

nej (POZ) o możliwość kierowania pacjentów na bezpłatne testy na obecność przeciwciał HCV (anty-HCV). W obowiązującym obecnie Narodowym Programie Zdrowia na lata 2016–2020 działania w zakresie WZW zostały zaplanowane w ramach celu strategicznego „Wydłużenie życia w zdrowiu, poprawa zdrowia i związanej z nim jakości życia ludności oraz zmniejszenie nierówności społecznych w zdrowiu”, który ma być osiągnięty poprzez realizację czwartego celu operacyjnego, czyli „Ograniczenie ryzyka zdrowotnego wynikającego z zagrożeń fizycznych, chemicznych i biologicznych w środowisku zewnętrznym, miejscu pracy, zamieszkania, rekreacji oraz nauki”.

W niniejszym dokumencie dokonano gruntownej oceny zasadności wdrożenia krajowego programu badań przesiewowych pod

względem kryteriów refundacyjnych dla świadczeń zdrowotnych w Polsce. W szczególności skupiono się na omówieniu dowodów naukowych dotyczących skuteczności wykonywania badań przesiewowych, przeglądzie wytycznych praktyki klinicznej oraz określeniu roli lekarza POZ w wykrywaniu zakażenia HCV, na podstawie badań przeprowadzonych w krajach europejskich oraz w USA. Ze względu na brak jakichkolwiek analiz opłacalności wprowadzenia programu badań przesiewowych w kierunku HCV do koszyka świadczeń POZ, przeprowadzono szczegółową analizę efektywności kosztowej i omówiono potencjalne ograniczenia systemowe wprowadzenia takiego rozwiązania wraz z propozycjami strategii umożliwiających zmniejszenie tych ograniczeń.

REKOMENDACJE

1. Skuteczne i opłacalne zapobieganie negatywnym konsekwencjom ekonomicznym i zdrowotnym WZW C jest możliwe poprzez wdrożenie krajowego programu przesiewowego mającego na celu zwiększenie wykrywalności zakażenia HCV w Polsce. Efekt ten można uzyskać poprzez zwiększenie kompetencji lekarzy POZ, umożliwiającym im kierowanie pacjentów na wykonanie nieodpłatnych badań przesiewowych w kierunku zakażenia HCV.
2. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, diagnostyka w kierunku zakażenia HCV składa się z dwóch etapów – w pierwszej kolejności należy wykonać oznaczenie pod kątem obecności przeciwciał anty-HCV, natomiast w kolejnym etapie należy potwierdzić obecność aktywnego zakażenia poprzez oznaczenia HCV-RNA. Program przesiewowy w Polsce powinien obejmować oznaczenie anty-HCV przez lekarza POZ (w tym przede wszystkim za pomocą szybkich testów, które poprawiają opłacalność programu przesiewowego), natomiast potwierdzenie zakażenia powinno być wykonywane u specjalisty, do którego kierowani są pacjenci z pozytywnym wynikiem anty-HCV.
3. Badaniem anty-HCV w placówkach POZ powinni w szczególności zostać objęci pacjenci z obecnością czynników ryzyka zakażenia, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej. Lekarze placówek POZ powinni prowadzić wywiady medyczne w taki sposób, aby zidentyfikować zakażenie zwłaszcza wśród osób:
 - › którym przetaczano krew przed 1992 r.,

- › które używają lub używały w przeszłości dożylnych środków odurzających,
- › które były hospitalizowane,
- › które przebywały w placówkach karnych,
- › które zgłaszają się do testowania w kierunku zakażenia HIV,
- › u których wykryto u lekarza rodzinnego lub na oddziale szpitalnym podwyższoną aktywność aminotransferaz,
- › u których występuje podejrzenie jakiegokolwiek choroby wątroby.

Jednocześnie konieczne jest rozważenie wprowadzenia badań przesiewowych w populacji ogólnej, zgodnie z najnowszymi wytycznymi *U.S. Preventive Task Force*.

4. Monitorowanie programu i ocena efektów jego działania podejmowana powinna być corocznie wraz z oceną liczby pacjentów leczonych i oczekujących w kolejce do leczenia. Dodatkowo, w ramach programu w placówkach POZ istotne są:
- › edukacja i szkolenia lekarzy POZ w zakresie obowiązujących wytycznych praktyki klinicznej i konieczności testowania wybranych grup ryzyka,
 - › przeprowadzanie ankiety czynników ryzyka zakażenia podczas wizyty lekarskiej w POZ co najmniej raz w roku u każdego pacjenta,
 - › aktywna komunikacja lekarzy POZ z osobami z grup ryzyka,
 - › przeszukiwanie elektronicznych rejestrów medycznych placówek POZ w celu identyfikacji pacjentów z wybranych grup ryzyka lub wprowadzanie przez kilka lat programu przesiewowego i obejmowania kolejnych osób z danych grup ryzyka,
 - › implementacja przypomnień w elek-

tronicznych rejestrach medycznych placówek POZ o możliwości zlecenia badania u pacjentów z wybranych grup ryzyka,

- › współpraca lekarza POZ z innymi specjalistami w zakresie kierowania chorych do programu.

5. Jednym z kluczowych aspektów opłacalności działań jest wprowadzenie ram prawnych, które pozwoliłyby na wykonywanie szybkich testów diagnostycznych (RDT, np. testy kasetowe) w kierunku anty-HCV przez lekarzy POZ w ramach programu przesiewowego (które mogą być wykonane bezpośrednio w przez lekarza lub pielęgniarkę w gabinecie lekarskim w trakcie wizyty, w tym z wykorzystaniem krwi obwodowej z nakłucia opuszki palca). Szczegółową analizę porównawczą różnych testów RDT oraz ocenę ich przydatności w badaniach przesiewowych WZW typu C przeprowadziła Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w maju 2018 roku (dokument opracowany na wniosek Ministra Zdrowia – „Opracowanie dotyczące możliwości wykorzystania szybkich testów Anty-HCV oraz potwierdzających HBsAg w programie profilaktyki HBV i HCV”), a są one także zgodne z „Wytycznymi dotyczącymi organizacji i zarządzania badaniami w miejscu opieki nad pacjentem (POCT). Rekomendacje Grupy Roboczej; Krajowa Izba Diagnostów Laboratoryjnych; Krajowy Konsultant ds. Medycyny Ratunkowej; Polskie Towarzystwo Diagnostyki Laboratoryjnej; Polskie Towarzystwo Medycyny Ratunkowej”.

6. Zwiększenie kompetencji lekarzy POZ o możliwość kierowania pacjentów na

badanie anty-HCV poprzez zmiany koszykowe powinno być uzupełnione kampanią społeczną oraz innymi działaniami (np. opracowanie wytycznych, edukacja

skierowana do lekarzy i pacjentów), mającymi na celu podniesienie poziomu wiedzy oraz efektywności działania lekarzy POZ, lecz i samych pacjentów.



1

CEL
I METODYKA
PRAC

1.1. CEL RAPORTU

Celem raportu jest opracowanie rekomendacji dotyczących zasadności wdrożenia krajowego programu przesiewowego w kierunku wykrywania zakażenia HCV w Polsce poprzez określenie jego opłacalności w praktyce lekarza POZ w Polsce.

Określenie opłacalności na poziomie populacyjnym wprowadzenia finansowania ze środków publicznych programu badań przesiewowych w kierunku WZW C, który może być realizowany w ramach systemu podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) w Polsce, jest jedną z kluczowych odpowiedzi na pytanie dotyczące zasadności wdrożenia tego typu rozwiązań po wprowadzeniu leczenia w kierunku HCV.

1.2. METODYKA RAPORTU

W celu określenia zasadności finansowania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HCV w placówkach POZ w Polsce, w ramach niniejszego raportu dokonano:

- » oceny skuteczności badań przesiewowych w kierunku wykrywania zakażenia HCV,
- » przeglądu aktualnych wytycznych praktyki klinicznej w odniesieniu do wykrywania zakażenia HCV,
- » analizy opłacalności wprowadzenia programu badań przesiewowych w POZ,
- » określenia roli lekarza POZ w wykrywaniu zakażenia HCV na przykładzie krajów europejskich oraz USA,
- » identyfikacji trudności w wykrywaniu zakażenia HCV w POZ na podstawie przeglądu literatury.

Szczegółową metodykę raportu w odniesieniu do poszczególnych punktów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.2.1. OCENA SKUTECZNOŚCI BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU WYKRYWANIA ZAKAŻENIA HCV

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HCV. Pod pojęciem skuteczności klinicznej rozumiano istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak jakość życia, zapadalność na ostre lub przewlekłe zakażenie HCV (jako krótkoterminowe efekty) oraz długoterminowe ryzyko zgonu z powodu przewlekłego zakażenia HCV oraz powikłań w postaci raka wątrobowokomórkowego, lub konieczność przeszczepienia wątroby.

PRZEGLĄD OPACOWAŃ WTÓRNYCH

W pierwszej kolejności dokonano systematycznego przeszukania bazy MEDLINE (przez Pubmed) w celu identyfikacji opracowań wtórnych dotyczących skuteczności badań przesiewowych w kierunku zakażenia HCV, zgodnie ze schematem PICO (Tabela 1). Przeszukania dokonano w dniu 27 marca 2019 r. przy użyciu zapytania: *HCV AND screening AND „systematic review”*.

W wyniku przeszukania odnaleziono łącznie 150 pozycji bibliograficznych, a do dalszej analizy zakwalifikowano jeden przegląd systematyczny, oparty o przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej (MEDLINE, Embase i The Cochrane Library) i opublikowany w 2017 r. przez *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2017)* [3]. Proces selekcji opracowań wtórnych (PRISMA) oraz szczegółowe kryteria włączenia badań do przeglądu CADTH 2017 zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.1).

PRZESZUKANIE AKTUALIZACYJNE

Z uwagi na fakt, iż przeszukanie systematyczne do przeglądu CADTH 2017 obejmowało badania opublikowane wyłącznie do marca 2016 r., w celu identyfikacji badań opublikowanych po tej dacie, dokonano przeszukania aktualizacyjnego w bazie MEDLINE (przez Pubmed) w dniu 27 marca 2019 r.

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono łącznie 400 pozycji bibliograficznych, które uwzględniono w ramach dalszej analizy. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów i abstraktów, w związku z czym do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 8 pozycji. Żadne z badań nie spełniło kryteriów włączenia. Strategię wyszukiwania oraz proces selekcji badań w ramach przeszukania aktualizacyjnego przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.1).

w dniu 10 kwietnia 2019 r. dokonano systematycznego przeszukania bazy MEDLINE (przez Pubmed) oraz uzupełniającego przeszukania sieci Internet, stron internetowych najważniejszych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką zakażenia HCV oraz agencji HTA. Przeszukania aktualizacyjnego dokonano w dniu 24 września 2019 r. Zestawienie przyszukanych źródeł informacji medycznej przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.3).

W wyniku przeszukania zidentyfikowano 10 wytycznych z lat 2014–2019, które oceniono za pomocą narzędzia AGREE II [4]. Wysoką ocenę AGREE II (ogólna ocena wytycznych: $\geq 50\%$), świadczącą o wysokiej wiarygodności wytycznych, uzyskało 7 dokumentów: AASLD-IDSA 2018, CASL 2018, CFTPHC 2017, DEH 2017, EASL 2018, USPTF 2019 WHO 2017 (Tabela 2, Wykres 1), których zalecenia omówiono w Rozdziale 5.

1.2.2. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ W ODNIESIENIU DO WYKRYWANIA ZAKAŻENIA HCV

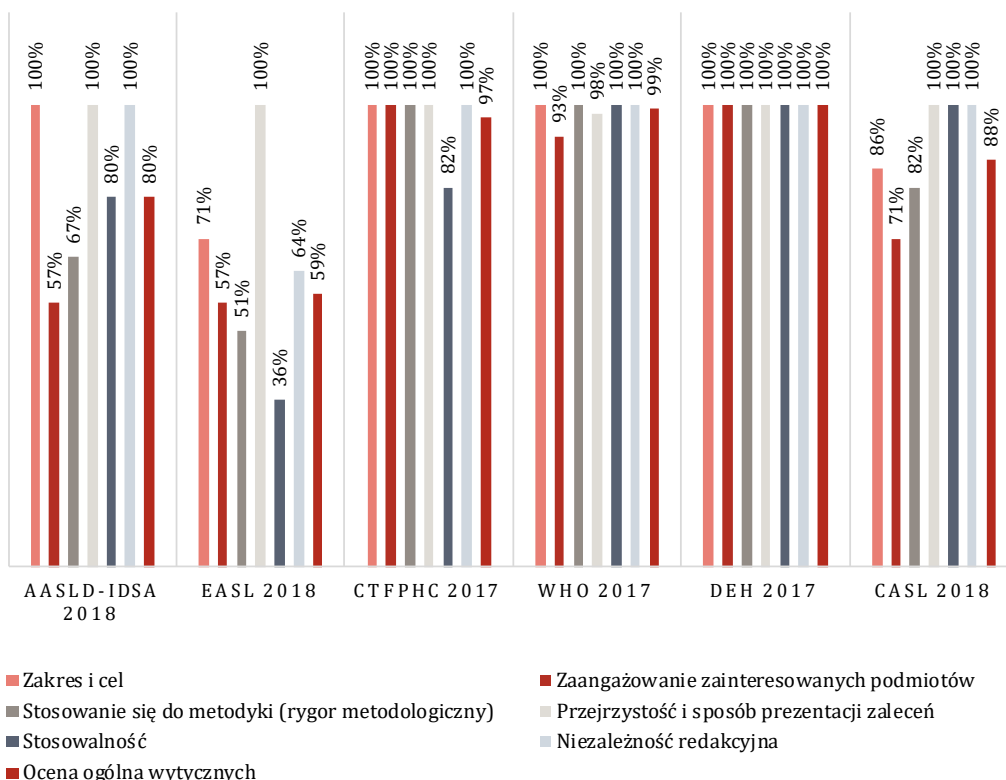
W celu określenia standardów postępowania w odniesieniu do wykrywania zakażenia HCV,

1.2.3. ROLA LEKARZA POZ W WYKRYWANIU ZAKAŻENIA HCV

W celu określenia roli lekarzy POZ w wykrywaniu zakażenia HCV dokonano przeglądu systematycznego literatury naukowej pod kątem

TABELA 1. SCHEMAT PICO DLA PRZEGLĄDU OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

OBSZAR	SZCZEGÓŁY
Populacja	Bezobjawowe, dorosłe osoby w wieku 18 lat i więcej z nieznanym poziomem enzymów wątrobowych
Interwencja	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania zakażenia HCV
Komparator	Brak badań przesiewowych
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> » Śmiertelność z powodu zakażenia HCV » Zachorowalność z powodu zakażenia HCV (w tym wyrównana i niewyrównana marskość wątroby) » Rozwój raka wątrobowokomórkowego » Konieczność przeszczepienia wątroby » Jakość życia
Metodyka	Opracowania wtórne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> » Badania przeprowadzone w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej (primary care) » Język angielski



WYRES 1. OCENA AGREE II WŁĄCZONYCH WYTYCZNYCH

TABELA 2. ZESTAWIENIE WŁĄCZONYCH WYTYCZNYCH

NAZWA WYTYCZNYCH	TYTUŁ	WYDAWCA	KRAJ, JĘZYK	DATA PUBLIKACJI	REF.
AASLD-IDSA 2018	HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C	American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America	USA, angielski	2018	[5]
CASL 2018	The management of chronic hepatitis C: 2018 guideline update from the Canadian Association for the Study of the Liver	Canadian Medical Association Journal	Kanada, angielski	2018	[6]
CTFPHC 2017	Recommendations on Hepatitis C Screening for Adults	Canadian Medical Association Journal	Kanada, angielski	2017	[7]
DEH 2017	Hepatitis C Screening National Clinical Guideline No. 15	The Department of Health, Ireland	Irlandia, angielski	2017	[8]
EASL 2018	EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018	Elsevier B.V.	Szwajcaria, angielski	2018	[9]
USPTF 2019	Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: Screening	U.S. Preventive Services Task Force	USA, angielski	2019	[10]
WHO 2017	Guidelines on hepatitis B and C testing	World Health Organization	Szwajcaria, angielski	2017	[11]

badan przeprowadzonych w kierunku HCV w placówkach POZ. Przeszukania systematycznego, zgodnego z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia (Tabela 3), dokonano w bazie MEDLINE (przez Pubmed) w dniu 8 kwietnia 2019 r. Szczegółową strategię wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Rozdz. A.4). Przedmiotem przeglądu była ocena odsetka pacjentów: testowanych w POZ, z wynikiem HCV(+) / anty-HCV(+), z wynikiem HCV-RNA(+), skierowanych do specjalisty, którzy odbyli wizytę u specjalisty, leczonych oraz którzy uzyskali trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), których definicje przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

W wyniku przeszukania bazy MEDLINE odnaleziono łącznie 1713 pozycji bibliograficznych, które uwzględniono w ramach dalszej

analizy. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów i abstraktów, w związku z czym do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 266 pozycji. Kryteria włączenia spełniło łącznie 61 badań (63 publikacje). Schemat PRISMA obrazujący proces selekcji badań zamieszczono poniżej, a charakterystykę badań włączonych oraz szczegółowe wyniki zamieszczono w Aneksie (Rozdz. A.4).

1.2.4. ANALIZA OPŁACALNOŚCI WPROWADZENIA PROGRAMU BADAŃ PRZESIEWOWYCH W KIERUNKU WZW C

Dane dotyczące epidemiologii WZW C oraz charakterystyki pacjentów z WZW C w Pol-

TABELA 3. KRYTERIA WŁĄCZENIA I WYKLUCZENIA DO PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

OBSZAR	SZCZEGÓŁY
Populacja	Populacja ogólna z lub bez jakiegokolwiek czynnika ryzyka zakażenia HCV; Populacje z wybranymi czynnikami ryzyka zakażenia HCV: » osoby urodzone w latach 1945–1965 » osoby stosujące substancje odurzające, w tym drogą dożylną lub donosową » osoby z podejrzeniem choroby wątroby » osoby z podwyższonym poziomem enzymów wątrobowych » osoby, które przeżyły transfuzję krwi (przed 1992 r.) » byli lub obecni więźniowie » osoby zakażone HIV ^a
Interwencja	Badanie przesiewowe lub badanie diagnostyczne ad hoc w kierunku zakażenia HCV wykonywane na zlecenie lekarzy POZ
Komparator	Brak wykonywania badań przesiewowych ^b
Punkty końcowe	» Odsetek pacjentów testowanych w POZ » Odsetek pacjentów z wynikiem HCV(+) lub anty-HCV(+) » Odsetek pacjentów z wynikiem HCV-RNA(+) » Odsetek pacjentów skierowanych do specjalisty » Odsetek pacjentów, którzy odbyli wizytę u specjalisty » Odsetek pacjentów leczonych » Odsetek pacjentów z SVR
Metodyka	» RCT, nRCT, badania przekrojowe (<i>cross-sectional</i>) » Badania przeprowadzone w placówkach POZ lub na zlecenie lekarzy POZ w krajach europejskich lub USA » Badania opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej » Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim

a) Nie włączano badań obejmujących wyłącznie pacjentów już zdiagnozowanych (HCV-pozytywnych), z grup ryzyka innych niż wymienione, w tym wybranych grup etnicznych lub ludności napływowej.

b) Nie dotyczy badań jednoramiennych.

TABELA 4. DEFINICJA PUNKTÓW KOŃCOWYCH OCENIANYCH W RAMACH PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

PUNKT KOŃCOWY	DEFINICJA
Odsetek pacjentów testowanych w POZ	Liczba pacjentów poddanych badaniu na obecność zakażenia HCV do liczby pacjentów w badaniu
Odsetek pacjentów z wynikiem anty-HCV(+)	Liczba pacjentów z wynikiem anty-HCV(+) do liczby pacjentów objętych badaniem
Odsetek pacjentów z wynikiem HCV(+)	Liczba pacjentów z wynikiem HCV(+) do liczby pacjentów objętych badaniem ^a
Odsetek pacjentów z wynikiem HCV-RNA(+)	Liczba pacjentów z wynikiem HCV-RNA(+) do liczby pacjentów objętych badaniem
Odsetek pacjentów skierowanych do specjalisty	Liczba pacjentów skierowanych do specjalisty do liczby pacjentów z wynikiem HCV(+) / anty-HCV(+)
Odsetek pacjentów, którzy odbyli wizytę u specjalisty	Liczba pacjentów, którzy odbyli wizytę u specjalisty do liczby pacjentów z wynikiem HCV(+) / anty-HCV(+)
Odsetek pacjentów leczonych	Liczba pacjentów poddanych leczeniu do liczby pacjentów z wynikiem HCV(+) / anty-HCV(+)
Odsetek pacjentów z SVR	Liczba pacjentów, którzy uzyskali SVR do liczby pacjentów poddanych leczeniu

a) Poza pacjentami z wynikiem anty-HCV(+) obejmuje również wyniki dla pacjentów z badań, w których nie zdefiniowano rodzaju wykonywanego oznaczenia, i w których u wybranych pacjentów testem pierwszego wyboru był HCV-RNA.

sce określono na podstawie wyników projektu „Zapobieganie zakażeniom HCV” [12], dostępnych danych NFZ, NIZP PZH i badania Flisiak 2019 [13]. W świetle dostępnych danych epidemiologicznych w przypadku zachowania aktualnego sposobu diagnozowania WZW C w Polsce przyjęto stałą roczną liczbę chorych nowo zdiagnozowanych oraz liczbę pacjentów leczonych przeciwwirusowo w kolejnych latach analizy (odpowiednio 3886 nowych przypadków WZW C wykrytych w ciągu roku oraz 9479 pacjentów leczonych przeciwwirusowo).

W analizie założono, że u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do proponowanego programu badań przesiewowych w ramach POZ wykonany zostanie test na obecność przeciwciał anty-HCV. W przypadku pozytywnego wyniku tego testu, pacjent zostanie poinformowany przez lekarza POZ o podejrzeniu choroby, jej charakterystyce, a także dalszej ścieżce postępowania, a następnie zosta-

nie skierowany do poradni hepatologicznej, w celu potwierdzenia aktywnego zakażenia HCV za pomocą testu HCV RNA. W przypadku pozytywnego wyniku tego testu pacjent zostanie zakwalifikowany do leczenia przeciwwirusowego, zgodnie z aktualnymi udziałami poszczególnych terapii finansowanych w ramach programów leczenia WZW C w Polsce oraz założoną liczbą pacjentów z WZW C leczonych rocznie w ramach tych programów.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (Tabela 5).

W celu oszacowania kosztów proponowanego programu oraz przeprowadzenia modelowania liczby nowych przypadków WZW C, wykrytych w wyniku wprowadzenia tego programu w kolejnych latach analizy, oszacowano wielkość populacji objętej programem. W oszacowaniu wielkości rozważanych populacji pacjentów objętych programem skorzystano z danych demograficznych GUS, częstości występowania

TABELA 5. SCHEMAT PICO

SCHEMAT PICO	
Populacja	Rozważono następujące populacje objęte programem badań przesiewowych: <ul style="list-style-type: none"> » osoby w wieku ≥ 15 lat, » osoby w wieku ≥ 18 lat, » osoby w wieku ≥ 15 lat, z co najmniej jednym z następujących czynników ryzyka wystąpienia WZW C: <ul style="list-style-type: none"> ◊ przetoczenie krwi przed rokiem 1992, ◊ hospitalizacja więcej niż 3 razy w życiu, ◊ przebywanie kiedykolwiek w placówkach karnych, ◊ wykonanie kiedykolwiek testu w kierunku HIV lub HCV z własnej inicjatywy, ◊ podwyższona aktywność aminotransferaz wykryta przez lekarza rodzinnego lub w innej placówce służby zdrowia, ◊ podejrzenie jakiegokolwiek choroby wątroby, ◊ używanie teraz lub w przeszłości dożylnych środków odurzających; » osoby w wieku ≥ 18 lat, z co najmniej jednym z ww. czynników ryzyka wystąpienia WZW C.
Interwencja	Program badań przesiewowych w kierunku WZW C prowadzonych przez lekarzy POZ
Komparator	Aktualny sposób diagnozowania WZW C w Polsce
Wyniki	QALY, koszty badań przesiewowych, koszty leczenia WZW C, koszty leczenia powikłań choroby, inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR)

nia wybranych czynników ryzyka w populacji ogólnej Polski, zaczerpniętych z pracy Rosińska 2017 [14], oraz częstości występowania tych czynników w populacji osób, u których stwierdzono co najmniej jeden z wyróżnionych czynników ryzyka wystąpienia WZW C, określonych na podstawie wyników badań przesiewowych w kierunku WZW C w populacji ogólnej.

W analizie założono, że wprowadzenie proponowanego programu badań przesiewowych pozwoli na zdiagnozowanie WZW C u chorych bez objawów chorobowych, którzy nie zostaliby zdiagnozowani w przypadku zachowania aktualnego sposobu wykrywania WZW C w Polsce. W związku z tym założono, że w przypadku wprowadzenia proponowanego programu wykrytych zostanie nie tylko więcej przypadków WZW C niż obecnie, ale także we wcześniejszych stadiach włóknienia wątroby, co pozwoli na wdrożenie leczenia przeciwwirusowego na wcześniejszych etapach rozwoju choroby i w wyniku tego uniknie się powikłań wątrobowych istotnie wpływających na jakość życia i stan zdrowia pacjenta, a także wydatków ponoszonych przez płatnika na

ich leczenie. W modelu założono, że proponowany program badań przesiewowych będzie komplementarny do aktualnej ścieżki diagnozowania zakażenia HCV w Polsce. W związku z tym przyjęto, że przypadki zakażenia HCV, wykryte w ramach aktualnego postępowania diagnostycznego w tym zakresie, będą identyfikowane w ten sposób także w przypadku wprowadzenia proponowanego programu.

Zgodnie ze strategią WHO w zakresie zwalczania WZW C [15], w analizie założono, że osiągnięcie celów proponowanego programu i związane z tym zakończenie jego działania nastąpi do 2030 roku. Rozważono następujące warianty w zakresie tempa diagnozowania chorych z WZW C w ramach programu oraz dostępności wdrażanego w następstwie wykrycia choroby leczenia przeciwwirusowego w Polsce dla kolejnych lat analizy:

- A. program przesiewowy będzie funkcjonował do 2030 roku przy utrzymanej rocznej liczbie pacjentów leczonych przeciwwirusowo (9479 pacjentów rocznie),
- B. program przesiewowy będzie funkcjonował do 2030 roku przy wzroście o 30%

- rocznej liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo (12 323 pacjentów rocznie),
- C. program przesiewowy będzie funkcjonował do 2030 roku przy wzroście o 50% rocznej liczby pacjentów leczonych przeciwwirusowo (14 219 pacjentów rocznie).

W analizie testowano także, jaki wpływ na uzyskane wyniki opłacalności ma zmiana założeń w zakresie ścieżki postępowania diagnostycznego stosowanej w ramach programu (konieczność potwierdzenia pozytywnego wyniku testu anty-HCV), kosztu testu anty-HCV oraz kosztów i efektywności leczenia przeciwwirusowego w warunkach polskich.

Na potrzeby analizy zbudowano model obliczeniowy mający na celu odzwierciedlenie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z zastosowaniem różnych sposobów wykrywania i leczenia WZW C w Polsce. Horyzont czasowy analizy (okres, dla którego naliczane są wyniki analizy) określono na lata 2019–2040. WZW C jest chorobą zakaźną i jej zapadalność zależy od chorobowości na danym obszarze. Wyższa wykrywalność i dostępność leczenia przeciwwirusowego powinna prowadzić do niższej zapadalności na WZW C w kolejnych latach. W związku z tym, w analizie modelowano chorobowość i zapadalność na WZW C w Polsce w latach 1950–2040, a także naturalny przebieg choroby, efektów i kosztów jej leczenia w warunkach polskich. Zastosowano kohortowy model Markowa złożony ze stanu odpowiadającego brakowi zakażenia HCV oraz stanów odzwierciedlających kolejne stadia zaawansowania choroby (progressja włóknienia wątroby oraz występowanie powikłań) (Rysunek 1). Struktura zastosowanego modelu w zakresie modelowania

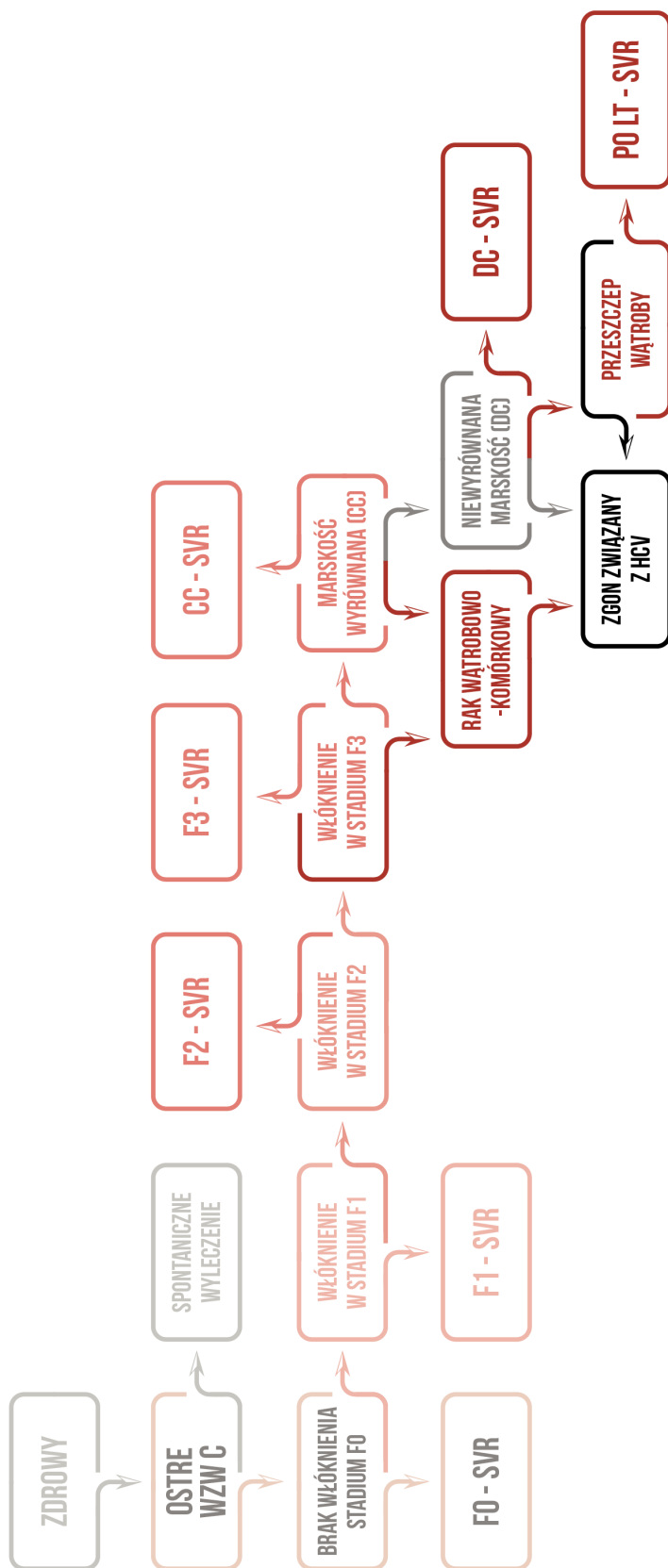
naturalnego przebiegu choroby i wyników leczenia przeciwwirusowego jest zbliżona do struktury innych modeli ekonomicznych dla WZW C, pozytywnie ocenionych w ostatnich latach przez AOTMiT [16–23].

Dane uwzględnione w modelu wraz z ich źródłami przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 6) oraz w Aneksie (A.1).

Osobom uwzględnionym w obliczeniach zgodnie z czasem ich przebywania w poszczególnych stanach w modelu naliczane są koszty oraz użyteczności stanów zdrowia przypisane do tych stanów. Wyniki analizy obejmują skumulowane wydatki płatnika publicznego (związane z diagnozowaniem WZW C – obecnie i w przypadku wprowadzenia proponowanego programu badań przesiewowych, monitorowaniem i leczeniem pacjentów z WZW C w Polsce, w tym leczeniem powikłań choroby) oraz skumulowane QALY dla wszystkich chorych z WZW C oraz osób, które unikną choroby w przypadku wdrożenia programu badań przesiewowych w rozważanym przedziale czasowym.

1.2.5. TRUDNOŚCI W WYKRYWANIU ZAKAŻENIA HCV PRZEZ LEKARZY POZ

W celu określenia istniejących ograniczeń systemowych w wykrywaniu zakażenia HCV przez lekarzy POZ dokonano niesystematycznego przeglądu literatury naukowej pod kątem badań ankietowych przeprowadzonych wśród lekarzy POZ. Przedmiotem przeglądu była ocena wiedzy i zdolności lekarzy POZ w odniesieniu do wykrywania zakażenia HCV, raportowane przez lekarzy powody zlecenia wykonania badania w kierunku HCV, a także



RYСУNEK 1. STRUKTURA MODELU OKREŚLAJĄCEGO NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY WZW C I LECZENIA WZW C

W modelu nie uwzględniono możliwości przeprowadzenia przeszczepu wątroby u chorego z rakiem wątrobowokomórkowym, zgodnie z założeniami globalnego modelu zapadalności na WZW C opracowanego przez Polaris Observatory. HCV Collaborators [24]. Założenie to wywodzi się nie z braku danych, ale z braku danych dostępnych w tym zakresie, bez wyróżnienia stanu zdrowia chorego (a zatem z uwzględnieniem przeszczepów wykonanych u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym, które w modelu przypisano pacjentom z DC), a dla chorych z DC i z rakiem wątrobowokomórkowym przyjęto jednakość użyteczności stanu zdrowia (Tabela 6). Ponadto odwołanie się do informacji [25] wskazuje, że roczne prawdopodobieństwo przeszczepu u chorych z rakiem wątrobowokomórkowym wynosi około 0,97%, a zatem procedura ta dotyczy niewielkiej grupy chorych z WZW C.

TABELA 6. ZAKRES I ŹRÓDŁA DANYCH PRZYJĘTE W ANALIZIE

TYP DANYCH		WARTOŚCI										ŹRÓDŁA
Chorobowość WZW C (2016)		0,44% (166 556 chorych)										[12, 26]
Odsetek zdiagnozowanych		22,5%										[12]
Roczna liczba nowo zdiagnozowanych (od 2019, bez programu)		3886										[26]
Roczna liczba leczonych przeciwwirusowo (od 2019, bez programu)		9479										[27]
Wielkość populacji objętej programem	Definicja populacji	≥15 lat	Z czynnikami ryzyka WZW C ≥15 lat				≥18 lat	Z czynnikami ryzyka WZW C ≥18 lat				[14, 28]
	Wariant min.	32 371 112	7 445 356				31 296 813	7 198 267				
	Wariant maks.		17 739 369					17 150 653				
RR dla chorobowości WZW C w populacji z ≥1 czynnikiem ryzyka WZW C vs bez czynników ryzyka WZW C		-	1,85				-	1,85				[28]
Użyteczności stanów zdrowia	Stan zdrowia	F0	F1	F2	F3	CC	DC	HCC	LT	Zdrowy	[29–31]	
	Brak SVR	0,77	0,77	0,66	0,66	0,55	0,45	0,45	0,67	0,88		
	SVR	0,82	0,82	0,72	0,72	0,61						
Efektywność terapii przeciwwirusowej		96%										[13, 25, 32–36]
Koszt testu	anty-HCV – aktualny	65 zł ^a										[37]
	anty-HCV – program przesiewowy	8 zł ^b										[38]
	HCV RNA	292 zł ^c										[37, 39]
Koszt terapii przeciwwirusowej (dotyczy pełnego kursu u jednego pacjenta)		31 083 zł										[13, 27, 36, 40]

a) Uwzględniony koszt obejmuje badanie anty-HCV oraz wizytę ambulatoryjną.

b) Na podstawie opinii ekspertów w analizie rozważono także koszt testu anty-HCV równy 20 zł.

c) Przyjęto koszt świadczenia 5.03.00.0000021 Wykrywanie RNA/ DNA za pomocą badań molekularnych (PCR / PFGE). Cena została zasugerowana przez ekspertów w trakcie konsultacji.

wymienianie przez lekarzy bariery w skutecznym wykrywaniu zakażenia HCV w POZ oraz proponowane przez nich strategie rozwiązań.

Skuteczność proponowanych przez lekarzy strategii, oceniono na podstawie badań

porównawczych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego oceniającego rolę lekarza w POZ w wykrywaniu zakażenia HCV. Metodykę przeglądu opisano w poprzednim podrozdziale (Rozdz. 1.2.3).

A grayscale photograph of a doctor in a white lab coat, holding a stethoscope. The doctor's hands are the central focus, with the stethoscope's chest piece and tubing visible. The background is a soft-focus view of the doctor's torso and arms in the white coat.

2

PROBLEM
ZDROWOTNY

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C, ICD-10: B18.2) to długotrwała (>6 mies.) choroba, charakteryzująca się zmianami martwiczo-zapalnymi wątroby, wywołana przetrwałym zakażeniem HCV [41]. Do zakażenia dochodzi przede wszystkim przez kontakt z zakażoną krwią, który może nastąpić poprzez przetoczenie krwi, wykonywanie zabiegów z naruszeniem ciągłości tkanek, przeszczep organów od zakażonych dawców, hemodializę, kontakt w pracy (np. pracownicy ochrony zdrowia) lub w domu (kontakt z osobą zakażoną), przyjmowanie narkotyków drogą dożylną lub donosową, lub niektóre zachowania seksualne. Istnieje również ryzyko wertykalnego przeniesienia wirusa [42].

W większości przypadków choroba przebiega początkowo bez objawów ostrego zakażenia. U części chorych dochodzi do spontanicznego zwalczenia wirusa przez układ immunologiczny zakażonego. U pozostałych zakażenie przechodzi w formę przewlekłą, która charakteryzuje się aktywnym namnażaniem wirusa, co prowadzi do stopniowego niszczenia tkanki wątroby. Zakażenie HCV wykrywane jest zwykle na etapie średnio zaawansowanej lub zaawansowanej choroby wątroby, najczęściej u pacjentów w wieku 30–50 lat [42].

Do niedawna wyróżniano 6 podstawowych genotypów HCV, jednak w ostatnich latach raportowano wyizolowanie 7. genotypu, brak jednak dokładniejszych danych na jego temat [43, 44]. Poszczególne genotypy mogą powodować różny przebieg kliniczny zakażenia oraz występować z odmienną częstością w różnych rejonach geograficznych [45, 46]. Obecnie dostępne leki pozwalają na uzyskanie remisji wirusologicznej niemal u wszystkich pacjentów zakażonych GT1–2 oraz GT4–6, z kolei pacjentów zakażonych GT3 HCV uznaje się za grupę trudną do leczenia [47].

Zapalenie wątroby, będące skutkiem przewlekłego zakażenia i ciągłego namnażania się wirusa w tkankach wątroby, może prowadzić do stłuszczenia wątroby oraz do rozwoju marskości wątroby (wyrównanej, jak i niewyrównanej) i raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*), które stanowią bezpośrednie zagrożenie dla życia pacjentów. Marskość i niewydolność wątroby, będące wynikiem przewlekłego WZW C, często prowadzą do konieczności przeszczepienia tego narządu [42, 48, 49].

Głównym celem leczenia WZW C jest eliminacja wirusa z organizmu, zahamowanie lub cofnięcie się zmian histopatologicznych, redukcja ryzyka rozwoju HCC oraz przeniesienia infekcji na inną osobę. Uzyskanie odpowiedzi wirusologicznej, którą ocenia się poprzez pomiar stężenia HCV-RNA we krwi, jest miarą skuteczności terapii. Leczenie uważa się za skuteczne, jeżeli po 12, rzadziej po 24 tygodniach od jego zakończenia, nie stwierdza się obecności HCV-RNA w surowicy krwi – tzw. trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR, *sustained virologic response*) [50]. Przez długi czas standardem postępowania terapeutycznego w leczeniu WZW C była nieswoista terapia dwulekowa pegylowanym interferonem alfa w skojarzeniu z rybawiryną (PegIFN α +RBV). Z terapią tą związane były liczne ograniczenia wynikające przede wszystkim z niekorzystnego profilu bezpieczeństwa oraz stosunkowo niskiej skuteczności. W ostatnich latach wprowadzono szereg nowych leków o bezpośredniej aktywności przeciwwirusowej (DAA, *direct-acting antiviral agents*), których mechanizm działania polega na bezpośredniej ingerencji w proces namnażania się wirusa, co zwiększa efektywność terapii oraz przyczynia się do skrócenia czasu jej trwania. Do najważniejszych grup nowych technologii stosowanych w leczeniu WZW C należą inhibitory

proteazy NS3/NS4A, inhibitory RNA-zależnej polimerazy NS5B oraz inhibitory NS5A [51].

Chociaż powyższe grupy leków, pozwalające na skuteczne i bezpieczne wyeliminowanie wirusa z organizmu, w krótkim czasie zostały wprowadzone do powszechnego użycia, HCV nadal stanowi duży problem zdrowotny w Polsce. Obecnie głównym problemem systemowym nie jest brak skutecznego leczenia, finansowanego ze środków publicznych, ale skuteczna identyfikacja w populacji ogólnej osób bezobjawowych, które są nieświadome swojego zakażenia HCV. Jak wskazują dane zebrane przez Fundację „Gwiazda Nadziei”, zajmującą się edukacją i profilaktyką cho-

rób wątroby, zaledwie 22% osób zakażonych HCV w Polsce jest świadoma swojego zakażenia, w szczególności są to pacjenci dializowani lub dawcy narządów [1]. W związku z powyższym istnieje konieczność wprowadzenia istotnych zmian systemowych, mających na celu poprawę wykrywalności zakażeń HCV. Rozwiązaniem powyższego problemu może być zwiększenie kompetencji lekarzy placówek podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) o możliwość bezpłatnego kierowania pacjentów na wykonanie testów przesiewowych w kierunku zakażenia HCV [52, 53]. Takie podejście umożliwi rozpoznanie zakażenia u znacznie większej liczby chorych z zakażeniem i wcześniejsze wdrożenie skutecznego leczenia.



3

**BADANIA
PRZESIEWOWE
W KIERUNKU HCV**

Wirusowe zapalenie wątroby typu C należy do chorób o niecharakterystycznych i niespecyficznych objawach pojawiających się wiele lat od momentu zakażenia, gdy doszło do zaawansowanych zmian chorobowych w obrębie miększu wątroby, stanowiących poważne zagrożenie dla życia pacjenta. W związku z powyższym, podstawę profilaktycznych działań zdrowotnych, mających na celu zmniejszenie rozpowszechnienia oraz chorobowości zakażenia w populacji, stanowią badania przesiewowe, umożliwiające wczesne wykrywanie bezobjawowych przypadków zakażenia HCV.

Badania przesiewowe, inaczej badania skryningowe (*screening*) zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), rozumiane są jako identyfikacja nierozpoznanej choroby w pozornie zdrowej, bezobjawowej populacji, za pomocą testów diagnostycznych, badań lub innych procedur, które można szybko i łatwo zastosować w populacji docelowej. Badania przesiewowe należy rozumieć, jako proces diagnostyczno-terapeutyczny, rozpoczynający się od zaproszenia populacji docelowej do wzięcia udziału w badaniu i kończący się leczeniem osób ze zdiagnozowaną chorobą [54].

Proces zmierzający do zaplanowania programu badań przesiewowych jest niezwykle złożonym przedsięwzięciem organizacyjnym. Program badań przesiewowych wymaga bowiem znacznych zasobów zdrowotnych, infrastruktury oraz funkcjonalnych systemów opieki zdrowotnej, aby uznać go za efektywny i wydajny, stąd najczęściej prowadzony jest na poziomie lokalnym lub centralnym. Polityka dotycząca prowadzenia badań przesiewowych znacząco różni się w poszczególnych krajach, w zależności od wydajności systemów opieki zdrowotnej. Dlatego też należy

uniknąć narzucania modeli programów skryningowych z krajów o wysokich zasobach i zaawansowanych systemach opieki zdrowotnej w krajach, w których infrastruktura zdrowotna jest słabiej rozwinięta, i odwrotnie. Brak jest uniwersalnego podejścia planowania badań przesiewowych, które byłoby odpowiednie dla wszystkich sytuacji klinicznych, niezależnie od lokalizacji, dlatego też konieczne jest dostosowywanie programów badań przesiewowych do lokalnego kontekstu i sytuacji finansowej danego państwa [55].

Niemniej istnieje szereg ogólnych kryteriów, jakie program badań przesiewowych powinien spełnić, aby był on skuteczny w wykrywaniu danej jednostki chorobowej. Podstawowe warunki, bez spełnienia których nie jest możliwe opracowanie skutecznego programu przesiewowego, zostały opracowane przez WHO, i obejmują następujące kryteria:

- » choroba stanowi istotny problem zdrowotny w danym państwie,
 - » historia naturalna choroby została dobrze poznana,
 - » choroba powinna być rozpoznawalna w stadium utajonym (bezobjawowym) lub we wczesnym stadium objawowym,
 - » istnieje odpowiedni test dla badania przesiewowego,
 - » istnieją akceptowalne i skuteczne metody leczenia choroby, skuteczniejsze w jej wczesnych fazach,
 - » postępowanie terapeutyczne w odniesieniu do choroby jest ustalone i dostępne,
 - » profilaktyka medyczna danej choroby jest procesem długofalowym,
 - » koszty programu, w tym ostateczne rozpoznanie i leczenie, są znane i ekonomicznie wyważone w relacji do kosztów funkcjonowania systemów ochrony zdrowia [54, 56].
- Projekt programu powinien być wyposażo-

ny w dobrze działające mechanizmy systematycznego zapraszania do wzięcia udziału w badaniu osób populacji docelowej, a następnie obserwacji osób z pozytywnym wynikiem testu. Istotnym warunkiem wpływającym na skuteczność przesiewu jest również dobór odpowiedniego testu wykonywanego w ramach skriningu, jego prostota, łatwość wykonania i dostępność, akceptowalność przez badanych, jak i jego niski koszt oraz przede wszystkim jego powtarzalność, czułość i wysoka trafność diagnostyczna [56]. Ponadto, dobrze zaprojektowany program badań przesiewowych powinien być wyposażony w niezbędną infrastrukturę i zasoby nie tylko do wykonania samego badania przesiewowego, ale również do dalszej diagnostyki osób z podejrzeniem choroby oraz leczenia nowo zdiagnozowanych. Założenia projektu programu skriningowego powinny również posiadać solidne ramy monitorowania (efektów oraz kosztów) i oceny programu w celu zapewnienia jego jakości [54, 55].

W ostatnich latach w Polsce podejmowano wiele inicjatyw, mających na celu wykonywanie badań przesiewowych w kierunku zakażeń HCV, zarówno o zasięgu lokalnym, jak i ogólnopolskim. W szczególności należy wspomnieć o realizowanym w latach 2012–2016

programie badań przesiewowych w ramach projektu „Zapobieganie zakażeniom HCV” (KIK35), który miał na celu „usprawnienie diagnostyki HCV, oszacowanie występowania HCV w populacji ogólnej oraz analizę czynników związanych z występowaniem HCV” oraz o trwającym, pilotażowym programie „Profilaktyka nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV u dorosłych mieszkańców Polski”, rozpisany na lata 2019–2023 [57, 58]. Należy zauważyć, iż badania w ramach programów skriningowych zazwyczaj skierowane są do wybranych populacji, a rzeczywista liczba osób poddanych badaniom jest odgórnie określona. Dodatkowymi ograniczeniami wykrywania zakażenia HCV wyłącznie w oparciu o programy badań przesiewowych może być brak dostępu do informacji o badaniu przesiewowym potencjalnie kwalifikujących się uczestników badania, niedogodna lokalizacja ośrodków lub ograniczony czas trwania badania. Tym samym, w celu skuteczniejszego wykrywania zakażenia HCV, programy badań przesiewowych powinny być uzupełniane o inne skuteczne rozwiązania systemowe, np. o możliwość kierowania pacjentów na oznaczenie anty-HCV przez lekarzy POZ.

Nadrzędnym celem prowadzenia badań przesiewowych jest zapobieganie negatywnym konsekwencjom zdrowotnym, wynikającym z wykrywania choroby w jej zaawansowanym stadium. W prowadzeniu badań przesiewowych w kierunku zakażenia HCV za miarę skuteczności skriningu należy uznać przede wszystkim bezpośrednio zmniejszenie zapadalności i śmiertelności z powodu WZW C, a także ograniczenie rozpowszechnienia ciężkich oraz zagrażających życiu powikłań, takich jak marskość wątroby czy rak wątrobowokomórkowy.

Główne wyniki dotyczące skuteczności badań przesiewowych na podstawie przeglądu CADTH 2017 oraz jego aktualizacji wskazują, iż brak jest opublikowanych badań potwier-

dzających długofalową skuteczność badań przesiewowych względem braku skriningu. Brak powyższych badań nie oznacza jednak, iż skrining w kierunku zakażenia HCV nie jest technologią o udowodnionej skuteczności w praktyce klinicznej. **Potencjalne korzyści z wykonywania badań przesiewowych należy uznać za ściśle związane z rozpowszechnieniem przewlekłego zakażenia HCV w określonej populacji oraz dostępnością wczesnego leczenia bezobjawowych pacjentów z zakażeniem HCV [3]. Tym samym, główna ocena skuteczności badań przesiewowych w kierunku wykrywania HCV powinna być oparta o częstość zakażenia w populacji i obliczeniu opłacalności wdrożenia programu.**

5

WYTYCZNE
PRAKTYKI
KLINICZNEJ
W ODNIESIENIU
DO WYKRYWANIA
ZAKAŻENIA HCV

W większości krajów diagnostyka przesiewowa realizowana jest na poziomie podstawowej opieki medycznej, zaś działania, jakie w tym zakresie są podejmowane, skoncentrowane są głównie na edukacji lekarzy, a ich celem jest poprawa realizowanych świadczeń. Wyjątkiem na tym tle jest Polska, gdzie nieodpłatne badania diagnostyczne mogą być wykonywane wyłącznie w ramach opieki specjalistycznej chorób zakaźnych. Oznacza to, że zdecydowana większość zakażonych nie zdaje sobie sprawy ze swojego zakażenia HCV, a rozpoznanie następuje z opóźnieniem, gdyż na ogół ma ono miejsce dopiero wtedy, gdy występują już powikłania związane z długotrwałym zakażeniem. W nielicznych przypadkach wykrycie anty-HCV ma miejsce w stacjach krwiodawstwa – podczas donacji krwi, przy okazji hospitalizacji z innych przyczyn, lub gdy pacjent decyduje się na wykonanie badania z własnych środków [59].

Międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej prezentują zasadniczo spójny algorytm postępowania w zakresie diagnostyki zakażeń HCV. W odniesieniu do badań przesiewowych w kierunku zakażenia HCV, strategia ich prowadzenia powinna zostać zdefiniowana zgodnie z lokalną epidemiologią zakażenia, najlepiej w ramach krajowego planu. Krajowy program badań przesiewowych powinien obejmować cały zakres opieki zdrowotnej dotyczący zakażenia HCV i, poza zaoferowaniem wykonania testu przesiewowego, powinien obejmować także opiekę nad pacjentem, profilaktykę i leczenie zakażenia. Ponadto, program badań przesiewowych w kierunku zakażenia HCV powinien być związany z przyjęciem i wdrożeniem skutecznych strategii, mających na celu zwiększenie rozpowszechnienia badań oraz dostępności opieki zdrowotnej.

Diagnostyka zakażenia HCV powinna być dwuetapowa – w pierwszej kolejności należy wykonać test na obecność przeciwciał HCV (anty-HCV) w ramach oznaczenia laboratoryjnego z surowicy lub osocza krwi bądź przy wykorzystaniu szybkich testów diagnostycznych (RDT, *rapid diagnostic test*). W celu potwierdzenia aktywnego zakażenia u pacjentów anty-HCV(+), w drugim etapie należy wykonać badanie na obecność materiału genetycznego wirusa HCV (HCV-RNA) bądź alternatywnie na obecność antygenu rdzeniowego HCV, gdy badanie HCV-RNA nie jest dostępne lub przystępne cenowo. W przypadku wykonywania badania przesiewowego u osób uprzednio zakażonych, u których doszło do wyeliminowania zakażenia samistnie lub w wyniku leczenia, testem pierwszego wyboru jest HCV-RNA.

Zgodnie ze stanowiskiem wytycznych europejskich (EASL) oraz amerykańskich (USPTF) badania przesiewowe w kierunku zakażenia HCV należy przeprowadzać w populacji ogólnej. Według EASL badaniem przesiewowym powinna zostać objęta populacja ogólna żyjąca w regionach od średniej do wysokiej seroprewalencji HCV ($\geq 2\%$ – 5%), natomiast USPTF zaleca przeprowadzenie skriningu u wszystkich dorosłych w wieku 18–79 lat. Ponadto, wszystkie wytyczne praktyki klinicznej wymieniają różne grupy ryzyka, które powinny zostać objęte badaniami przesiewowymi. Do najczęściej wymienianych przez wytyczne grup ryzyka należą: osoby stosujące teraz lub w przeszłości środki odurzające drogą dożylną lub donosową, zakażeni HIV, niemowlęta matek zakażonych HCV, osoby poddane dializom, biorcy i dawcy substancji pochodzenia ludzkiego, a w szczególności osoby, które miały transfuzję krwi lub otrzymały preparaty krwiopochodne

przed 1992 r., pracownicy służby zdrowia i/lub bezpieczeństwa publicznego, byli lub obecni więźniowie oraz osoby z podwyższonym poziomem aminotransferaz lub podejrzeniem choroby wątroby. Szczegółowe podsumowanie stanowisk wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HCV w poszczególnych grupach ryzyka zakażenia, przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 7).

Od niedawna w Polsce podejmowane są działania, mające na celu usprawnienie wykrywania zakażenia HCV poprzez włączenie badania anty-HCV do koszyka badań diagnostycznych POZ w zdefiniowanych populacjach. 21 grudnia 2018 roku Ministerstwo Zdrowia opublikowało projekt zmiany rozporządzenia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej, w ramach którego do katalogu badań diagnostycznych zalecanych przez lekarzy POZ ma trafić badanie anty-HCV. Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w swoim stanowisku wskazał następujące grupy pacjentów, którym w pierwszej kolejności należy zapewnić dostęp do badania anty-HCV w ramach POZ:

- » osoby, którym przetaczano krew przed 1992 r.;
- » osoby, które używają lub używały w prze-

- szłości dożylnych środków odurzających;
- » osoby, które były hospitalizowane więcej niż 3 razy w życiu;
- » osoby, które przebywały w placówkach karnych;
- » osoby, które zgłaszają się do punktów anonimowego testowania w kierunku zakażenia HIV;
- » osoby, u których wykryto u lekarza rodzinnego lub na oddziale szpitalnym podwyższoną aktywność aminotransferaz;
- » osoby, u których występuje podejrzenie jakiegokolwiek choroby wątroby oraz
- » osoby, u których zgodnie z aktualną wiedzą medyczną zachodzi konieczność wykonania takiego badania [52, 53].

W związku z planowanymi zmianami systemowymi, Polska Grupa Ekspertów w 2019 roku podjęła się zadania opracowania wytycznych dotyczących diagnostyki HCV w podstawowej opiece zdrowotnej, mających na celu zwiększenie wykrywalności zakażeń HCV w Polsce, głównie w praktyce lekarza POZ. W ramach opracowanych wytycznych zostaną zdefiniowane grupy ryzyka, które powinny zostać objęte badaniem anty-HCV. W tym miejscu należy nadmienić, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 stycznia 2019 roku badanie anty-HCV należy przeprowadzić u wszystkich kobiet ciężarnych [60].

TABELA 7. STANOWISKO WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNYCH W SPRAWIE BADAŃ PRZESIEWOWYCH W POSZCZEGÓLNYCH POPULACJACH

GRUPA RYZYKA	ŚWIAT	EUROPA	USA	KANADA		IRLANDIA	
	WHO	EASL	USPSTF	AASLD- IDSA	CASL	CTFPHC	DEH
Grupy wymieniane przez wytyczne oraz Prezesa AOTMiT							
Osoby, które otrzymały przetoczenie krwi przed rokiem 1992	-	-	-	-	✓	✓	✓
Osoby używające teraz lub w przeszłości dożylnych środków odurzających	✓	-	-	✓	✓	✓	✓
Osoby hospitalizowane	-	-	-	-	-	-	-
Osoby, które przebywały w placówkach karnych	✓	-	-	--	✓	✓	✓
Osoby zgłaszające się do punktów anonimowego testowania zakażenia HIV / zakażenia HIV	✓	-	-	✓	✓	-	✓
Osoby z podwyższoną aktywnością aminotransferaz	✓	-	-	✓	✓	-	-
Osoby z podejrzeniem jakiegokolwiek choroby wątroby	✓	-	-	✓	-	-	✓
Inne grupy wymieniane przez wytyczne							
Populacja ogólna	-	✓ [A]	✓	X	-	-	-
Kobiety w ciąży	-	-	-	✓	-	-	X
Kobiety planujące zajście w ciążę	-	-	-	-	-	-	-
Kohorta urodzona w latach 1945-1965	✓	✓	-	✓	✓	X	X
Niemowlęta matek zakażonych HCV	✓	-	-	✓	✓	-	✓
Osoby posiadające kontakt domowy z osobą zakażoną HCV	-	-	-	-	= [B]	= [B]	= [B]
Osoby używające teraz lub w przeszłości donosowych środków odurzających	✓	-	-	✓	-	✓	✓
Bezdomni	-	-	-	-	-	✓	✓
Migranci	✓	-	-	-	✓	✓	✓
Osoby leczone medycznie/dentystycznie w krajach o wysokim rozpowszechnieniu HCV / nieregulowanym otoczeniu	-	-	-	✓	✓	✓	✓
Osoby z tatuażami / piercingiem	-	-	-	-	-	✓	= [B]
Heteroseksualni partnerzy osób zakażonych HCV lub u których istnieje ryzyko zakażenia HCV	-	-	-	-	✓ [B]	✓	-
Mężczyźni angażujący się w stosunki homoseksualne	✓	-	-	-	✓ [C]	-	✓
Osoby badane przesiewowo pod kątem chorób przenoszonych drogą płciową	-	-	-	-	-	-	= [B]
Osoby poddane dializom lub po przeszczepieniu nerki	-	-	-	✓	✓	✓	✓
Biorcy substancji pochodzenia ludzkiego	-	-	-	✓	✓	✓	✓
Dawcy substancji pochodzenia ludzkiego	-	-	-	✓	-	-	✓
Pracownicy ochrony zdrowia i/lub bezpieczeństwa publicznego	-	-	-	✓ [D]	-	✓ [D]	✓
Pracownicy seksualni (sex workers)	✓	-	-	-	-	-	✓

✓ – zalecane badania przesiewowe; X – niezalecane badania przesiewowe; = – badania przesiewowe do rozważenia lub ograniczone do podgrupy;
 A) Populacja ogólna na obszarach wysokiej seroprewalencji HCV. B) Na życzenie, lub gdy obecne inne czynniki zwiększające ryzyko zakażenia.
 C) Zwłaszcza u pacjentów HIV-pozytywnych. D) W przypadku zaistnienia ryzyka zakażenia, np. uraz igłą.

A doctor in a white coat is sitting on a chair, writing in a notebook. A patient is sitting next to them. The scene is set in a clinical or hospital environment. The image is overlaid with a semi-transparent grey filter.

6

**ROLA LEKARZA POZ
W WYKRYWANIU
ZAKAŻENIA HCV**

W większości krajów europejskich kluczową rolę w wykrywaniu zakażenia HCV odgrywają lekarze podstawowej opieki zdrowotnej, którzy w przypadku podejrzenia potencjalnego zakażenia, z uwagi na obecność objawów lub czynników ryzyka zakażenia w trakcie wywiadu, mogą skierować pacjentów na wykonanie oznaczenia anty-HCV. W Polsce obowiązujące rozwiązania systemowe nie zapewniają lekarzom POZ możliwości powszechnego, nieodpłatnego zlecenia żadnego testu potwierdzającego obecność przeciwciał anty-HCV i aktywnego zakażenia HCV we własnej placówce, co istotnie zmniejsza wykrywalność, a tym samym chorobowość tego schorzenia w porównaniu do innych krajów europejskich. Zwiększenie kompetencji polskich lekarzy POZ w zakresie diagnostyki zakażenia HCV umożliwiłoby powszechne wczesne wykrywanie i wdrożenie leczenia u bezobjawowych zakażonych pacjentów, co stanowi standard postępowania w wielu krajach europejskich.

W celu potwierdzenia kluczowej roli lekarzy POZ w wykrywaniu zakażenia HCV, przeprowadzono przegląd systematyczny literatury naukowej, w ramach którego poszukiwano badań opisujących wykrywanie zakażenia HCV na zlecenie lekarzy POZ w populacji ogólnej oraz w wybranych grupach ryzyka w Europie oraz USA. Łącznie kryteria włączenia do przeglądu spełniło 61 badań (63 publikacje), z czego większość stanowiły badania obserwacyjne (69%), prospektywne (46%) i wielośrodkowe (77%) (Wykres 2). Największą liczbę badań przeprowadzono w USA (26 badań), a wśród krajów europejskich – w UK i Francji (po 7 badań). Nieznacznie więcej badań zostało przeprowadzonych wśród osób ze zidentyfikowanymi czynnikami ryzyka zakażenia niż w populacji ogólnej (54% vs 46%).

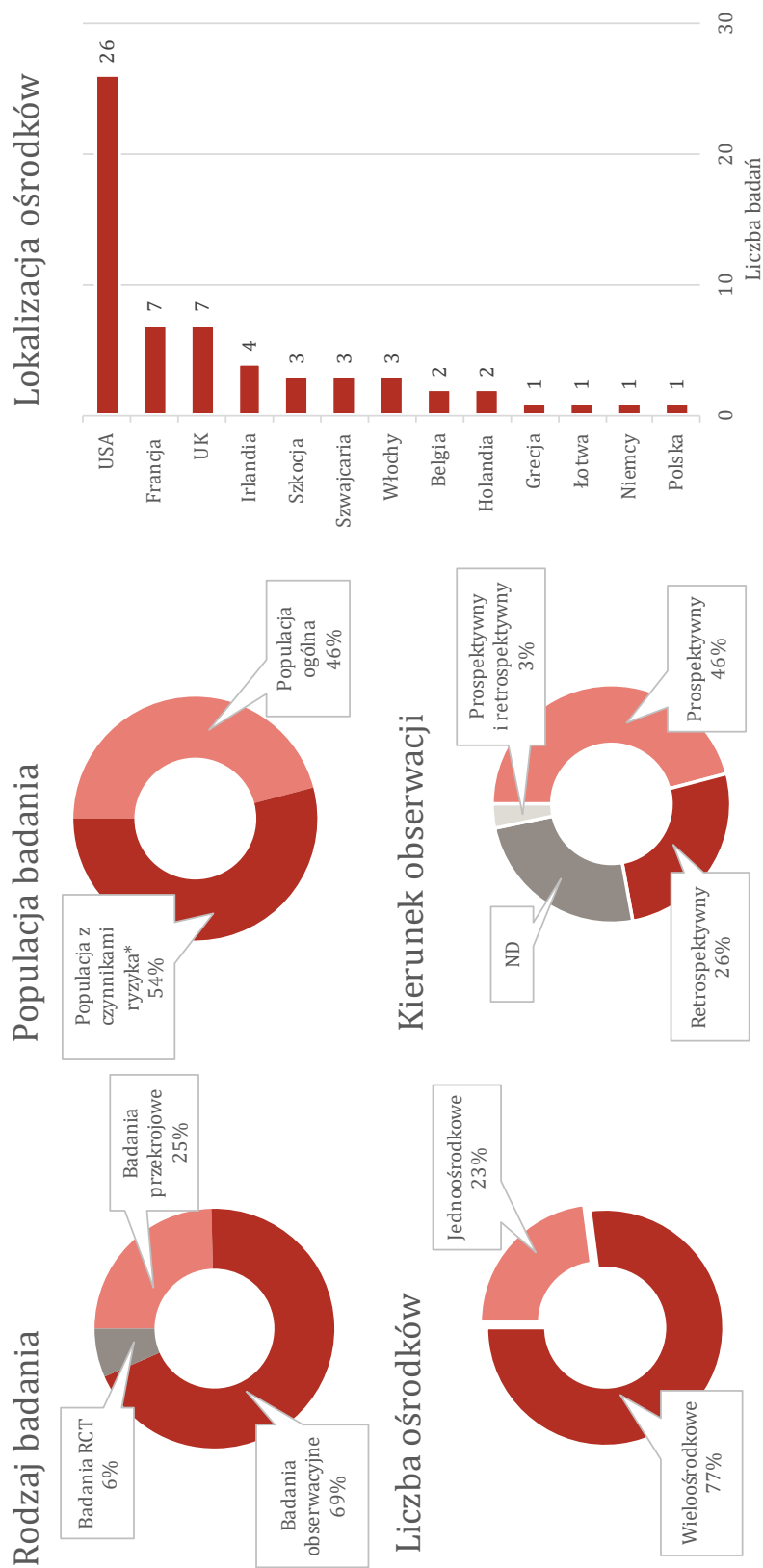
Jak wynika z przeprowadzonego przeglądu, częstość testowania pacjentów w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej różniła się w zależności od rodzaju populacji. Odsetek pacjentów z populacji ogólnej przetestowanych w kierunku zakażenia HCV wynosił 8,58%, podczas gdy pacjentów, dla których zidentyfikowano co najmniej jeden czynnik ryzyka zakażenia było 32,61%. Częstość testowania w kierunku zakażenia HCV w badaniach dla poszczególnych grup ryzyka wynosiła najczęściej ok. 32–60%, z wyjątkiem badań wśród osób zakażonych HIV, dla których odsetek pacjentów przetestowanych wynosił blisko 90% (Tabela 14, Wykres 3).

Wyniki przeglądu systematycznego wskazują, że odsetek pacjentów, u których stwierdzono dodatni wynik badania przesiewowego, był zróżnicowany w zależności od grupy ryzyka we włączonych badaniach. U pacjentów z populacji ogólnej odsetek pacjentów z wynikiem HCV-pozytywnym lub anty-HCV-pozytywnym wynosił 5,08%, natomiast u pacjentów ze zdefiniowanym co najmniej jednym czynnikiem zakażenia – 7,58%. Dla większości badań dla populacji ze zdefiniowanym czynnikiem ryzyka zakażenia odsetek pacjentów z wynikiem dodatnim badania przesiewowego wahał się w granicach ok. 4–15%. Wyjątek pod tym względem stanowiły osoby stosujące teraz lub w przeszłości substancje odurzające, w szczególności dożylną drogą podawania, które uzyskiwały wynik pozytywny w blisko połowie przypadków (Tabela 14, Wykres 3). W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości, w której uwzględniano wyłącznie badania, w których jasno określono, iż obecność zakażenia HCV oceniano na podstawie dodatniego testu na obecność przeciwciał anty-HCV, uzyskano porównywalne wyniki.

Uwzględnione w przeglądzie systematycznym badania w ograniczonym stopniu raportowały dalsze etapy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z pacjentem, takie jak potwierdzenie aktywnego zakażenia poprzez oznaczenie HCV-RNA, skierowanie do specjalisty oraz wdrożenie leczenia u pacjentów zakażonych. Dostępne dane wskazują jednak, iż częstość aktywnego zakażenia HCV, wyrażona dodatnim wynikiem na obecność HCV-RNA, wynosi 0,78% w populacji ogólnej oraz 4,55% w populacji z obecnością jakiegokolwiek czynnika ryzyka zakażenia. Najwyższy odsetek pacjentów z wynikiem HCV-RNA(+) najczęściej obserwowano w grupie osób stosujących substancje odurzające, zwłaszcza drogą dożylną (31,21%). Wysoką częstość wyniku HCV-RNA(+) obserwowano również wśród osób z podejrzeniem choroby wątroby (23,19%), przy czym wiarygodność tych danych należy uznać za ograniczoną z uwagi na fakt, iż pochodzą one wyłącznie z jednego badania (Tabela 14, Wykres 3). Skierowanie i wizytę u specjalisty opisywano w pojedynczych pra-

cach w wybranych grupach ryzyka, których wyniki wskazują, iż mniej niż połowa pacjentów z wynikiem HCV(+) lub anty-HCV(+) została skierowana i odbyła wizytę u specjalisty. Z kolei odsetek pacjentów poddanych leczeniu wynosił ok. 5–21%, z czego co najmniej połowa w trakcie czasu trwania badania uzyskała SVR (Tabela 14, Wykres 4). Powyższe wyniki mają jednak ograniczoną wiarygodność z uwagi na niewielką liczbę badań, które raportowały powyższe punkty końcowe oraz dużą utratę pacjentów z obserwacji.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego wskazują, iż lekarze POZ mogą odgrywać kluczową rolę w wykrywaniu zakażenia HCV u pacjentów, jako ogniwo zapoczątkowujące proces diagnostyczno-terapeutyczny w populacji ogólnej lub populacji z podejrzeniem zakażenia, a także wśród osób z czynnikami ryzyka, zidentyfikowanymi podczas wywiadu lekarskiego.



WYKRES 2. PODSUMOWANIE CHARAKTERYSTYKI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

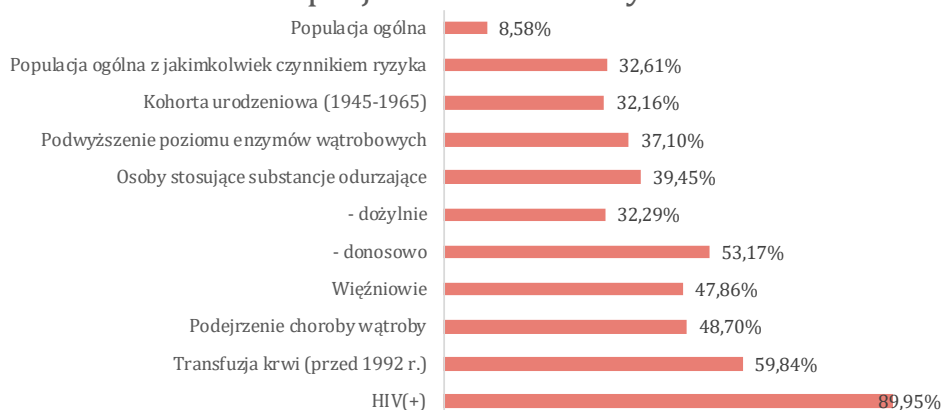
*Jako populację z czynnikami ryzyka rozumiano populację, w ramach której u wszystkich pacjentów zidentyfikowano co najmniej jeden czynnik ryzyka zakażenia HCV.

TABELA 8. WYNIKI PRZEPROWADZONEGO PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO NA POTRZEBY NIWIJSZEGO OPRACOWANIA

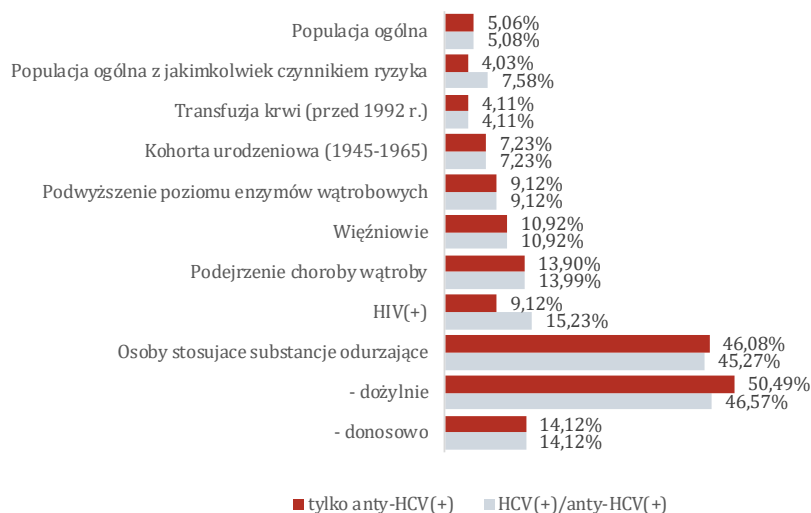
ODSETEK PACJENTÓW:							
POPULACJA	TESTOWANYCH W POZ	HCV(+/-) LUB ANTY-HCV (+)	ANTY-HCV(+)	HCV-RNA (+)	SKIEROWANYCH DO SPECJALISTY	Z WIZYTA U SPECJALISTY	LECZONYCH Z SVR
Ogólna	8,58% [8,46; 8,70]	5,08% [5,00; 5,16]	5,06% [4,98; 5,14]	0,73% [0,66; 0,79]	-	-	21,37% [20,46; 22,28]
Ogólna z jakimkolwiek czynnikiem ryzyka	32,61% [31,65; 33,57]	7,58% [7,11; 8,05]	4,03% [3,60; 4,47]	4,55% [bd]	-	-	-
Kohorta urodzona w latach 1945-1965	32,16% [31,99; 32,33]	7,23% [7,06; 7,39]	7,23% [7,07; 7,39]	5,52% [5,36; 5,68]	48,10% [43,83; 52,37]	43,68% [39,79; 47,57]	15,25% [14,29; 16,22]
Używanie substancji odurzających	39,45% [38,25; 40,65]	45,27% [44,09; 46,45]	46,08% [44,66; 47,50]	26,38% [24,32; 28,45]	-	-	4,84% [3,09; 6,59]
dożylnie	32,29% [31,02; 33,56]	46,57% [45,20; 47,93]	50,49% [48,85; 52,12]	31,21% [25,95; 36,47]	41,43% [34,77; 48,09]	36,17% [29,30; 43,04]	6,63% [3,15; 10,12]
donosowo	53,17% [nd]	14,12% [8,99; 19,26]	14,12% [8,99; 19,26]	13,58% [nd]	-	-	-
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	37,10% [36,27; 37,94]	9,12% [8,52; 9,71]	9,12% [8,52; 9,71]	-	-	-	-
Podjętrzenie choroby wątroby	48,70% [nd]	13,99% [12,34; 15,63]	13,90% [8,94; 18,86]	23,19% [nd]	-	-	-
Transfuzja krwi (przed 1992 r.)	59,84% [51,14; 68,54]	4,11% [3,21; 5,02]	4,11% [3,21; 5,02]	2,27% [1,52; 3,01]	-	-	-
Więźniowie	47,86% [41,75; 53,97]	10,92% [nd]	10,92% [nd]	-	-	-	-
HIV (+)	89,95% [89,52; 90,37]	15,23% [14,71; 15,75]	9,12% [7,84; 10,41]	-	-	-	-

Wyniki zaprezentowano w postaci średniej % [95% CI].

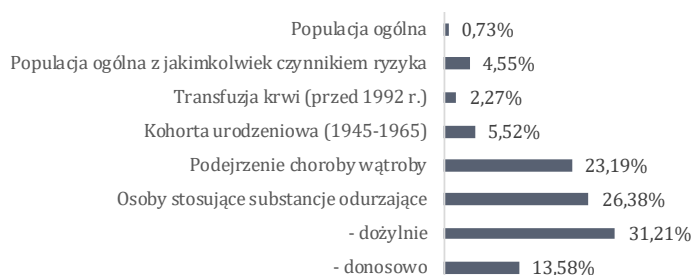
Odsetek pacjentów testowanych w POZ



Odsetek pacjentów z wynikiem HCV(+)/anty-HCV(+)

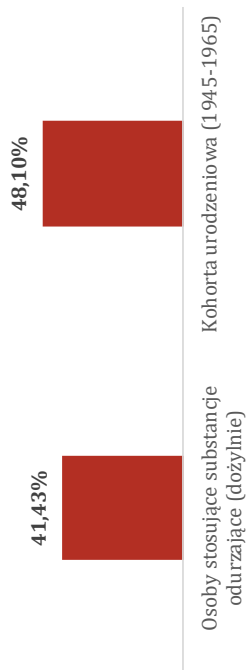


Odsetek pacjentów z wynikiem HCV-RNA(+)

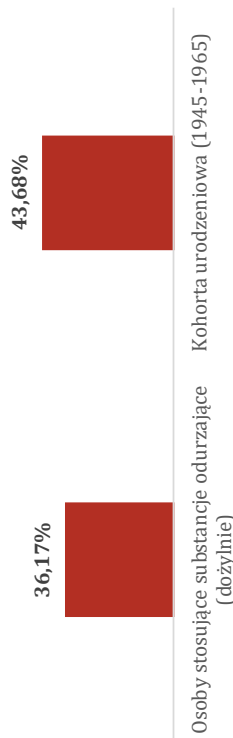


WYKRES 3. ODSETEK PACJENTÓW TESTOWANYCH W POZ ORAZ Z WYNIKIEM HCV(+), ANTY-HCV(+), HCV-RNA(+)

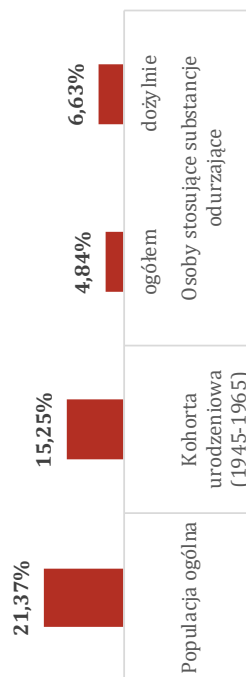
Odsetek pacjentów skierowanych do specjalisty



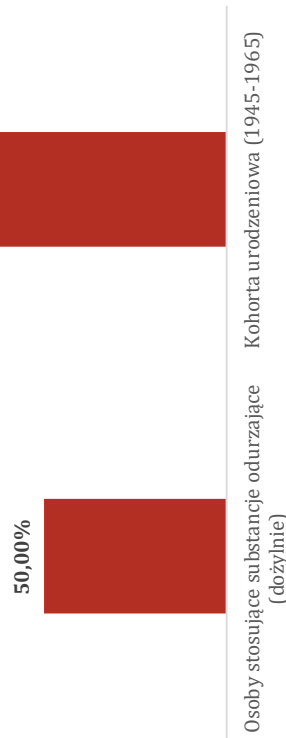
Odsetek pacjentów, którzy odbyli wizytę u specjalisty



Odsetek pacjentów leczonych



Odsetek pacjentów z SVR



WYKRES 4. DALSZE POSTĘPOWANIE Z PACJENTAMI HCV(+)/ANTY-HCV(+)



7

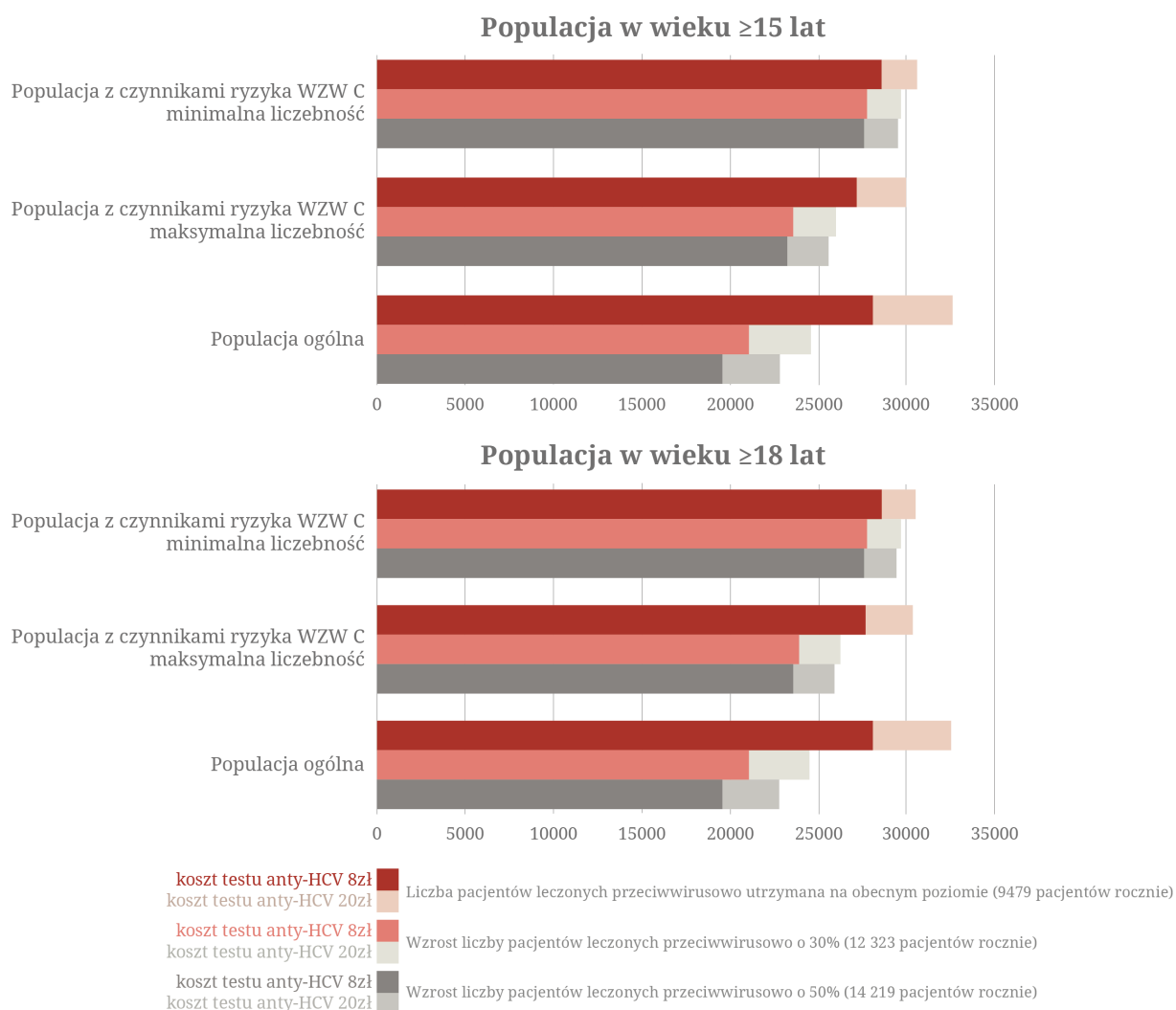
WYNIKI ANALIZY
OPŁACALNOŚCI
WPROWADZENIA
PROGRAMU BADAŃ
PRZESIEWOWYCH
W KIERUNKU WZW C

Dla wszystkich analizowanych scenariuszy – zarówno dla supopulacji z czynnikami ryzyka, jak dla populacji ogólnej – jest strategią wysoce opłacalną w porównaniu do zachowania aktualnego sposobu wykrywania i leczenia WZW C w Polsce (tj. braku wprowadzenia proponowanego programu). Wartości współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR) oszacowane dla wszystkich rozważanych wariantów analizy ekonomicznej nie przekraczają poziomu 33 tys. zł, a zatem są niższe od obowiązującego w Polsce progu opłacalności (139 953 zł) i nie przekraczają 1 PKB [61]. Uzyskane wyniki wskazują na tym wyższą opłacalność wprowadzenia proponowanego programu badań przesiewowych, im większa jest uwzględniona populacja pacjentów objętych jego działaniem, i im wyższa jest zakładana liczba terapii przeciwwirusowych stosowanych w ciągu roku w Polsce. Wynika to z faktu, że wraz ze zwiększeniem intensywności działań diagnostycznych i terapeutycznych w rozważanej populacji rosną oszczędności, płatnika związane z uniknięciem odległych powikłań WZW C, oraz korzyści zdrowotne mierzone zyskanymi latami życia skorygowanymi jego jakością (QALY) związane z wcześniejszym wykryciem i wyleczeniem choroby.

W ramach analizy oceniono opłacalność programu przy uwzględnieniu różnych populacji pacjentów objętych jego działaniem (tj. osób w wieku ≥ 15 lat, osób w wieku ≥ 18 lat, osób w wieku ≥ 15 lat z co najmniej jednym z rozważanych czynników ryzyka wystąpienia WZW C, osób w wieku ≥ 18 lat z co najmniej jednym z rozważanych czynników ryzyka wystąpienia WZW C – por. Tabela 5), a także założeń w zakresie tempa osiągania celów programu i postępowania terapeutycznego u pacjentów z WZW C w Polsce.

Założono, że u wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do proponowanego programu badań przesiewowych w ramach POZ wykonany zostanie test na obecność przeciwciał anty-HCV, w tym RDT. W przypadku pozytywnego wyniku tego testu pacjent zostanie poinformowany przez lekarza POZ o podejrzeniu choroby, jej charakterystyce, a także dalszej ścieżce postępowania, a następnie zostanie skierowany do poradni hepatologicznej w celu potwierdzenia aktywnego zakażenia HCV za pomocą testu HCV RNA. W przypadku pozytywnego wyniku tego testu pacjent zostanie zakwalifikowany do leczenia przeciwwirusowego zgodnie z aktualnymi udziałami poszczególnych terapii finansowanych w ramach programów leczenia WZW C w Polsce oraz utrzymaną liczbą pacjentów z WZW C leczonych rocznie w ramach tych programów. W ramach analiz podstawowych przyjęto stałą liczbę terapii przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu WZW C w Polsce, pomimo wzrostu wykrywalności choroby, jako założenie konserwatywne (wiąże się ze znacznym odsunięciem w czasie, częściowo poza horyzont opracowanej analizy, korzystnego wpływu programu wykrywania WZW C na stan zdrowia pacjentów i wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie powikłań choroby). Założenie to testowano w ramach alternatywnych wariantów analizy.

Ceny testów anty-HCV i HCV RNA są bardzo zmienne i trudno je uśrednić w skali kraju. Uwzględnione w obliczeniach ceny testów (aktualny test anty-HCV – 65 zł, anty-HCV w programie przesiewowym – 8–20 zł, HCV RNA – 292 zł) są konserwatywne, a każde ich obniżenie zwiększa poziom efektywności kosztowej wprowadzenia programu badań przesiewowych w kierunku WZW C.



WYKRES 5. WYNIKI ANALIZY – WARTOŚCI WSPÓŁCZYNNIKA ICUR

OGRANICZENIA ANALIZY

Modelowanie chorobowości i zapadalności na WZW C w Polsce i na świecie jest trudnym zadaniem analitycznym ze względu na ograniczoną dostępność i jakość danych epidemiologicznych w rozważanym zakresie. Najnowsze dane dla Polski, raportowane za 2016 rok, uzyskane w ramach projektu „Zapobieganie zakażeniom HCV” [12], wskazują, że liczba

dorostych zakażonych HCV w Polsce wynosi około 165 tys. osób, jednak tylko około 22% chorych jest świadomych swojej choroby. Nie zidentyfikowano wiarygodnych danych pozwalających na modelowanie przeszłych i przyszłych wartości przytoczonych wskaźników rozpowszechnienia WZW C w populacji polskiej. W związku z powyższym przeprowadzone oszacowania oparto na dostępnych danych literaturowych (por. rozdz. 1.2.4).

Z uwagi na przyjęty horyzont czasowy analizy (2019–2040) część korzyści płynących z wprowadzenia proponowanego programu badań przesiewowych w zakresie oszczędności, związanych z uniknięciem odległych powikłań WZW C, oraz efektów zdrowotnych wynikających z wcześniejszego wykrycia i wyleczenia choroby została pominięta. Niemniej przyjęte podejście jest konserwatywne, gdyż prowadzi do zawyżenia oszacowanych wyników opłacalności w analizie.

Podkreślić należy, że niezależnie od przyjętych wariantów analizy i założeń uwzględnionych w obliczeniach uzyskane wyniki analizy są spójne i wskazują na wysoką opłacalność wprowadzenia programu badań przesiewowych w kierunku WZW C w Polsce, w porównaniu z brakiem tego typu działań. Wniosek ten jest zbieżny z wynikami zdecydowanej większości analiz ekonomicznych opracowanych dla podobnych problemów decyzyjnych w ostatnich latach na świecie [62].



8

TRUDNOŚCI
W WYKRYWANIU
ZAKAŻENIA HCV
PRZEZ LEKARZY
POZ

POTRZEBY EDUKACYJNE LEKARZY I OGRANICZENIA SYSTEMOWE

Jak wskazują omówione w poprzednim rozdziale wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego, mimo możliwości zlecenia przez lekarzy POZ badań w kierunku zakażenia HCV w Europie i USA, rzeczywista częstość testowania pacjentów z poszczególnych grup ryzyka jest dosyć ograniczona i w większości przypadków stanowi ok. 32–60% (Tabela 14, Wykres 3). Powodem tego stanu rzeczy mogą być potrzeby edukacyjne lekarzy POZ w odniesieniu do pogłębienia wiedzy z zakresu historii naturalnej, diagnostyki oraz leczenia zakażeń HCV lub utrudnienia systemowe [63].

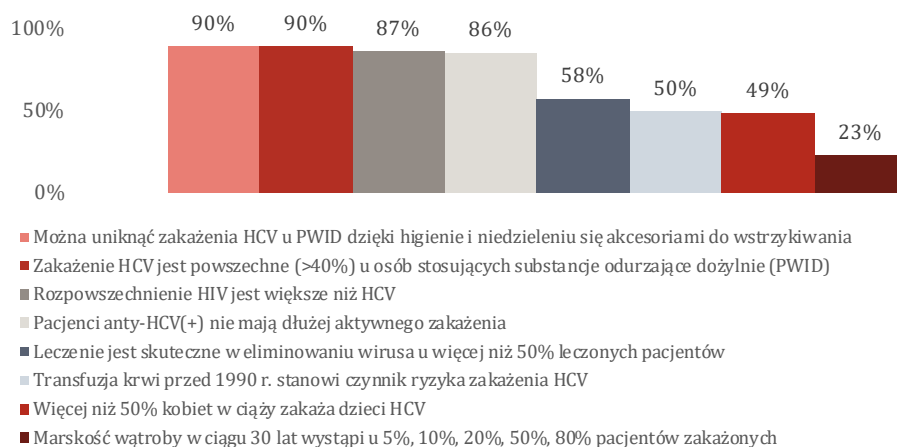
Jak wskazują dostępne dane literaturowe, wiedza lekarzy POZ nt. rozpoznawania zakażenia HCV i jego przebiegu jest ograniczona. Przykładowo, w Polsce aż 20% lekarzy POZ nie potrafi zinterpretować wyników badania HCV [64]. Z kolei w Wielkiej Brytanii, o ile 90% lekarzy POZ poprawnie wskazuje, iż wśród osób stosujących substancje odurzające drogą dożylną odsetek zakażonych HCV jest bardzo wysoki, o tyle zdecydowana większość lekarzy nie potrafi poprawnie wskazać, jakie jest ryzyko transmisji okołoporodowej zakażenia HCV, ani jak często dochodzi do rozwoju marskości wątroby wśród osób zakażonych (Wykres 6) [65]. Większość lekarzy POZ, na przykładzie USA, stosunkowo słabo ocenia swoje możliwości, jako element wspierający proces diagnostyczno-terapeutyczny u pacjentów zakażonych HCV. Mniej niż jedna czwarta lekarzy POZ ocenia jako „dobre” swoje umiejętności w zakresie oceny stopnia ciężkości choroby wątroby, edukacji i wsparcia pacjentów zakażonych, identyfikacji kandydatów do leczenia oraz doboru i prowadzenia terapii. Powodem

tego zjawiska może być fakt, iż aż 1/3 lekarzy POZ nie odbyła żadnego szkolenia dotyczącego zakażeń HCV w trakcie trwania ich kariery zawodowej, a ponad 80% lekarzy chciałoby uczestniczyć w ponownym szkoleniu z tego zakresu (Wykres 6) [66]. W Polsce aż 95% ankietowanych uważa, iż konieczne jest poszerzenie wiedzy dotyczącej nowoczesnych terapii dedykowanych leczeniu zakażeń HCV wśród lekarzy POZ [64].

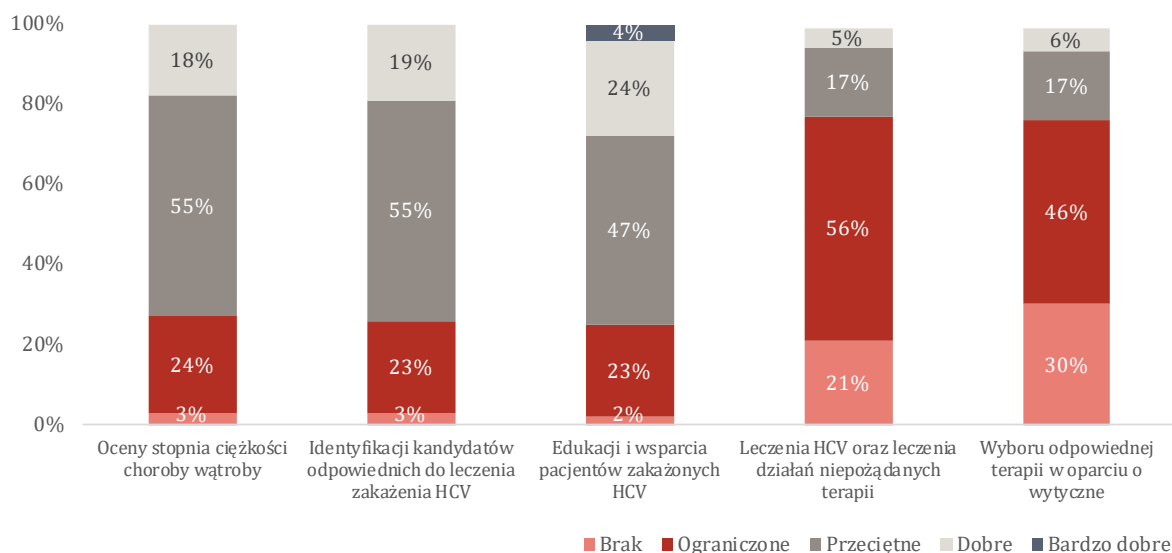
Potrzeby edukacyjne lekarzy POZ istotnie przekładają się na brak przestrzegania wytycznych praktyki klinicznej w odniesieniu do wykrywania zakażenia HCV, co potwierdzają nie tylko opisane powyżej wyniki przeglądu systematycznego, ale również wyniki badań ankietowych przeprowadzonych wśród lekarzy POZ. Wskazują one, iż zaledwie 21% lekarzy POZ aktywnie poszukuje czynników ryzyka zakażenia u swoich pacjentów, a 15% zleca wykonanie oznaczenia pod kątem zakażenia HCV w ramach rutynowego badania stanu zdrowia. Ponadto, u znaczącego odsetka pacjentów spośród różnych grup ryzyka oznaczenie anty-HCV było wykonywane rzadko lub wcale (Wykres 7) [67–69]. Co ciekawe, jedną z najchętniej testowanych grup ryzyka przez lekarzy POZ, obok pacjentów zakażonych HIV oraz stosujących dożylnie substancje odurzające, są partnerzy seksualni oraz osoby mające kontakt domowy z osobą zakażoną HCV, których to zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej nie ma potrzeby testować w przypadku braku obecności dodatkowych czynników ryzyka zakażenia (np. stosunek analny, współużytkowanie ostrych narzędzi).

Lekarze POZ identyfikują szereg trudności, które uniemożliwiają im skuteczne wykrywanie zakażenia HCV. Przede wszystkim należą do nich od strony palcówki POZ: nieodpo-

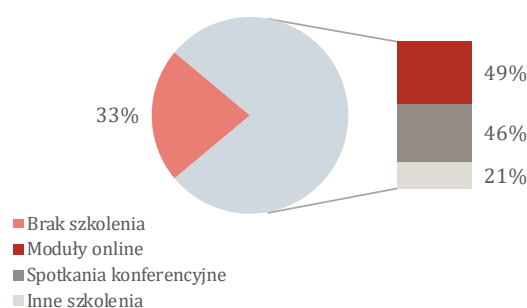
Wiedza lekarzy POZ nt. HCV



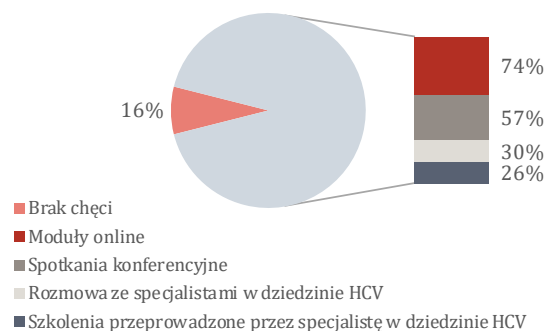
Ocena zdolności lekarzy POZ do:



Szkolenia lekarzy POZ nt. HCV

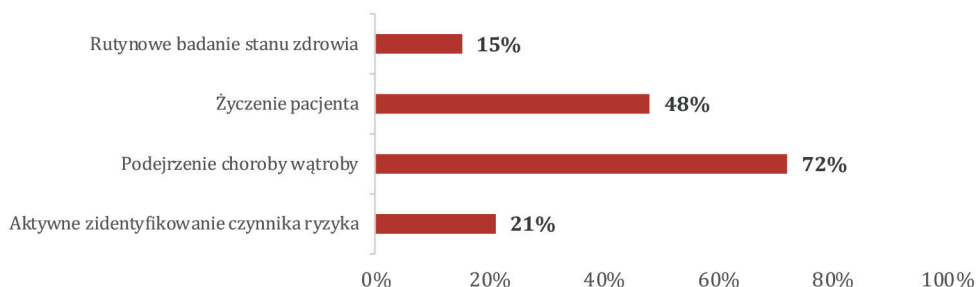


Chęć ponownego szkolenia nt. HCV

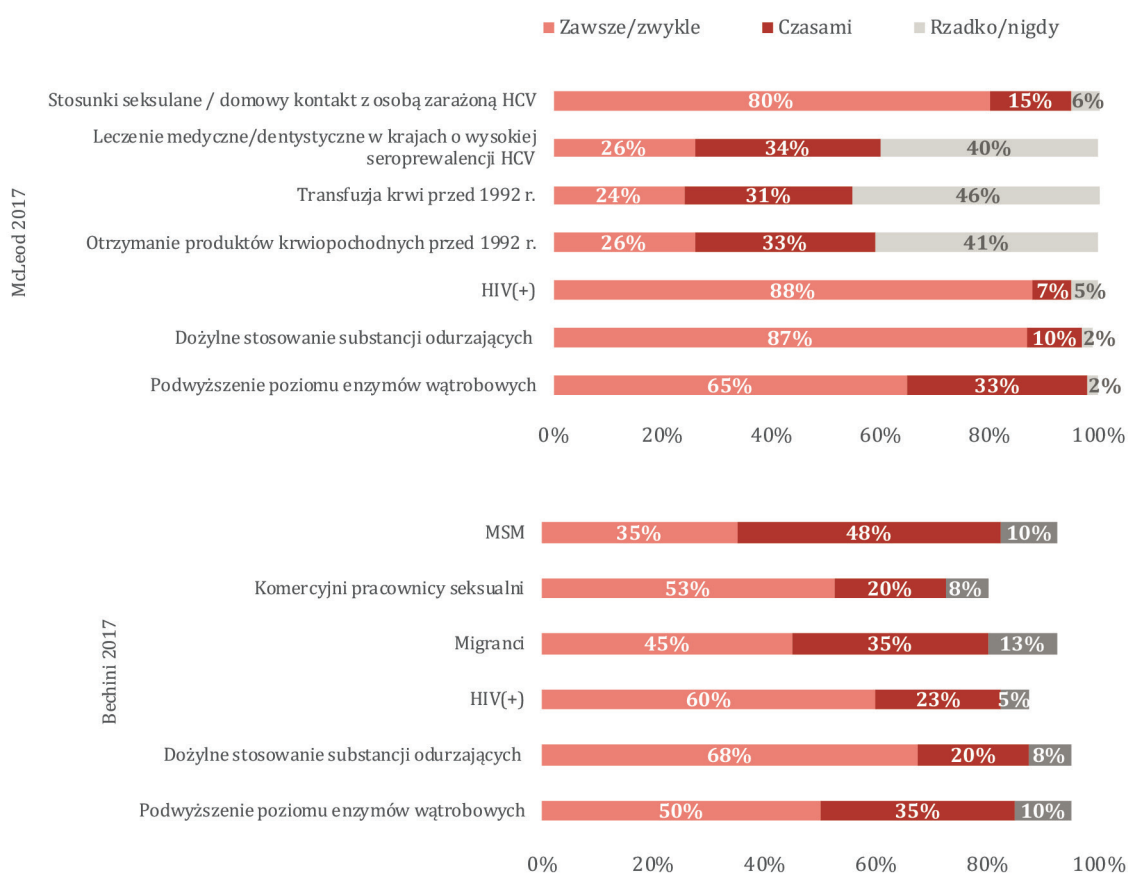


WYKRES 6. WIEDZA, ZDOLNOŚCI I SZKOLENIA LEKARZY POZ W ODNIESIENIU DO ZAKAŻEŃ HCV [65, 66]

Powody testowania



Grupy ryzyka testowane przez lekarzy POZ



WYKRES 7. POWODY TESTOWANIA W KIERUNKU ZAKAŻENIA HCV ORAZ TESTOWANE GRUPY RYZYKA PRZEZ LEKARZY POZ [67–69]

MSM – mężczyźni angażujący się w stosunki homoseksualne (ang. men who have sex with men)

wiednie środowisko testowania¹ (92%), niska świadomość personelu (51%) oraz ich ograniczona wiedza dotycząca protokołów testowania (50%), natomiast od strony pacjenta:

niska świadomość dotycząca zakażenia (80%) oraz brak identyfikacji siebie, jako osoby należącej do grupy ryzyka (80%). Rozwiązaniem powyższych trudności może być sukcesywne

wdrażanie odpowiednich strategii, mających na celu zwiększenie wykrywania zakażenia HCV w placówkach POZ. Wśród proponowanych przez samych lekarzy rozwiązań znajdują się m.in. wyszukiwanie odpowiednich pacjentów lub monity o konieczności testowania w ramach elektronicznych rejestrów medycznych, strategie edukacyjne oraz zaangażowanie dodatkowego personelu do zachęcania do uczestnictwa pacjentów w badaniu (Wykres 8) [67, 68].

SKUTECZNOŚĆ STRATEGII ZWIĘKSZAJĄCYCH CZĘSTOŚĆ ZLECANIA BADAŃ PRZEZ LEKARZY POZ

W części badań włączonych do przeglądu systematycznego dokonano oceny różnych strategii, mających na celu zwiększenie rozpowszechnienia wykonywania badań w kierunku zakażenia HCV w wybranych populacjach, przy czym największą liczbę badań ukierunkowano na strategie mające na celu zwiększenie częstości testowania wśród pacjentów kohorty urodzonej w latach 1945–1965. Wspomniane interwencje obejmowały:

- » przeprowadzenie ankiety dotyczącej obecności czynników ryzyka zakażenia podczas wizyty lekarskiej w placówce POZ,
- » edukację i szkolenia lekarzy POZ w zakresie obowiązujących wytycznych praktyki klinicznej i konieczności testowania wybranych grup ryzyka,
- » przeszukiwanie elektronicznych rejestrów medycznych placówek POZ w celu identyfikacji pacjentów z wybranych grup ryzyka,
- » implementację przypomnień w elektronicznych rejestrach medycznych placówek

POZ o możliwości zlecenia badania u pacjentów z wybranych grup ryzyka,

- » bezpośrednie zaproszenia pacjentów do badania po odbytej wizycie lekarskiej w placówce POZ,
- » wysyłanie zaproszeń na badanie drogą elektroniczną pacjentom placówek POZ.

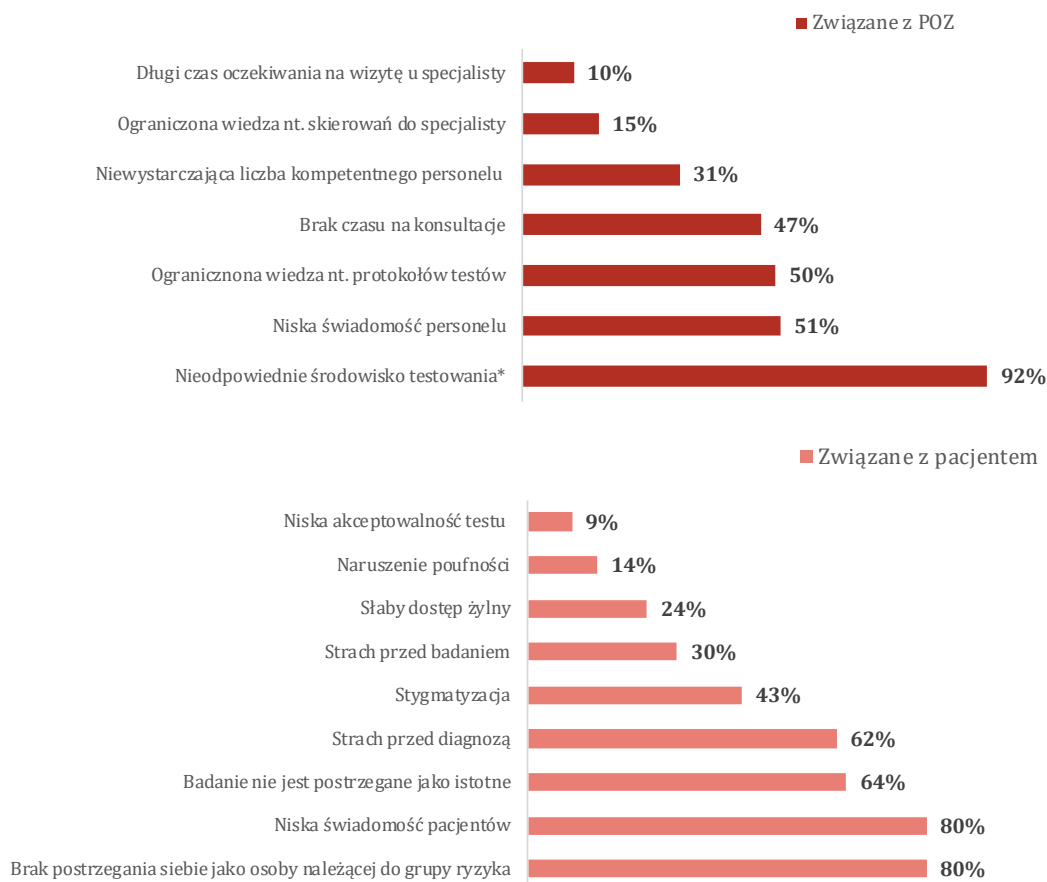
Wyniki przeprowadzonego przeglądu jednoznacznie wskazują, iż zastosowanie jakiegokolwiek strategii wspomagającej zwiększa częstość testowania pacjentów w POZ. Co prawda, wzrostowi częstości testowania towarzyszy spodziewane zmniejszenie odsetka pacjentów z wynikiem HCV(+), jednak rzeczywista liczba pacjentów, u których wykryto zakażenia HCV także zwiększa się (Tabela 9, Wykres 9).

Mając na uwadze powyższe wyniki, można przypuszczać, iż w przypadku rozszerzenia koszyka świadczeń POZ o badanie anty-HCV konieczne będzie przeprowadzenie kampanii edukacyjnej oraz wdrożenia innych strategii, mających na celu podniesienie poziomu wiedzy (np. poprzez wytyczne) oraz efektywności działania lekarzy POZ w odniesieniu do podejmowania decyzji o skierowaniu na badanie i zapewnienia kompleksowej opieki zdrowotnej.

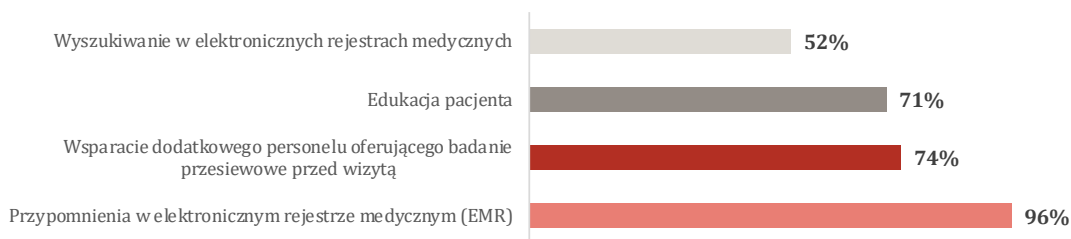
Powyższe stanowisko jest spójne ze stanowiskiem wytycznych praktyki klinicznej, które jednoznacznie wskazują, iż oferowanie badań przesiewowych pod kątem zakażenia HCV powinno być powiązane z wdrożeniem interwencji mających na celu zwiększenie częstości wykonywania badań przesiewowych oraz dalszą opieką zdrowotną, w tym wsparcie pracowników służby zdrowia, implementa-

¹ Odpowiednie środowisko testowania rozumiane jest jako takie, w którym podejście personelu medycznego do pacjenta poddanego testowi jest pełne szacunku, wspierające, pozbawione krytycznego osądu dotyczącego wyborów życiowych i moralnych oraz pozwalające zachować pacjentowi poufność i anonimowość.

Bariery w wykonywaniu badań przesiewowych przez POZ



Proponowane strategie przezwyciężania barier



WYKRES 8. OGRANICZENIA SYSTEMOWE W PRZEPROWADZANIU BADAŃ PRZESIEWOWYCH W POZ I PROPONOWANE STRATEGIE ICH ROZWIĄZAŃ

*Odpowiednie środowisko testowania rozumiane jest jako takie, w którym podejście personelu medycznego do pacjenta poddanego testowi jest pełne szacunku, wspierające, pozbawione krytycznego osądu dotyczącego wyborów życiowych i moralnych oraz pozwalające zachować pacjentowi poufność i anonimowość.

cię przypomnień o badaniach w placówkach medycznych korzystających z elektronicznych lub analogowych systemów przypomnień oraz zapewnienie dostępu do badań w ramach zin-

tegowanych programów zdrowotnych (np. dotyczących zdrowia psychicznego, leczenia uzależnień) [8, 11].

TABELA 9. WYNIKI SKUTECZNOŚCI RÓŻNYCH STRATEGII MAJĄCYCH NA CELU ZWIĘKSZENIE CZĘSTOŚCI TESTOWANIA PACJENTÓW W POZ

NAZWA BADANIA	INTERWENCJA				KONTROLA			P DLA PORÓWNAŃ	
	RODZAJ	N/N (%)		RODZAJ	N/N (%)		TEST W POZ	HCV(+)*	
		TEST W POZ	HCV(+)*		TEST W POZ	HCV(+)*			
Populacja ogólna									
Drainoni 2012	Ankieta na obecność czynników ryzyka zakażenia HCV	822/3250 (25,29%)	41/822 (4,99%)	Brak interwencji	357/5731 (6,23%)	21/357 (5,88%)	bd	bd	
Kohorta urodzona w latach 1945–1965									
Sidlow 2015	Przypomnienia EMR	3012/6577 (45,80%)	26/3012 (0,86%)	Okres przed interwencją	851/7764 (10,96%)	21/851 (2,47%)	<0,001	0,072	
Yartel 2017	RMO	805/2993 (26,90%)	8/805 (0,99%)	Brak interwencji	84/5999 (1,40%)	2/84 (2,38%)	IS	bd	
Yartel 2017	Przypomnienia EMR	2757/8928 (30,88%)	27/2757 (0,98%)	Brak interwencji	197/5547 (3,55%)	6/197 (3,05%)	IS	bd	
Yartel 2017	DPS	2736/4307 (63,52%)	34/2736 (1,24%)	Brak interwencji	92/4566 (2,01%)	5/92 (5,43%)	IS	bd	
Yartel 2017	Jakakolwiek interwencja	6298/16228 (38,81%)	69/6298 (1,10%)	Brak interwencji	373/16112 (2,32%)	13/373 (3,49%)	bd	bd	
Goel 2017	Przypomnienia EMR i edukacja lekarzy	4419/9101 (48,58%)	147/4419 (3,33%)	Okres przed interwencją	5541/14642 (37,84%)	308/5541 (5,56%)	bd	bd	
Wong 2017	Edukacja lekarzy	443/1070 (41,40%)	3/443 (0,68%)	Okres przed interwencją	64/1023 (6,26%)	5/64 (7,81%)	<0,0001	bd	
Madhani 2017	Przypomnienia EMR	32/100 (32,00%)	1/32 (3,13%)	Okres przed interwencją	17/200 (8,50%)	0/17 (0%)	<0,001	bd	
Konerman 2017	Przypomnienia EMR	37459/52832 (70,90%)	178/19847 (0,90%)b	Okres przed interwencją	14870/52660 (28,24%)	36/1705 (2,11%)b	bd	bd	
Golden 2017	Przeszukanie EMR	1185/3336 (35,52%)	123/1185 (10,38%)	Okres przed interwencją	681/3773 (18,05%)	135/681 (19,82%)	<0,0001	<0,0001	
MacLean 2018	Przypomnienia EMR	bd (37,00%)	90/5552 (1,62%)	Okres przed interwencją	bd (15,00%)	42/1059 (3,97%)c	<0,001	<0,001	
Osoby stosujące substancje odurzające (dożylnie)									
Cullen 2006	Edukacja lekarzy	51/104 (49,04%)	-	Brak interwencji	25/92 (27,17%)	-	0,02	-	

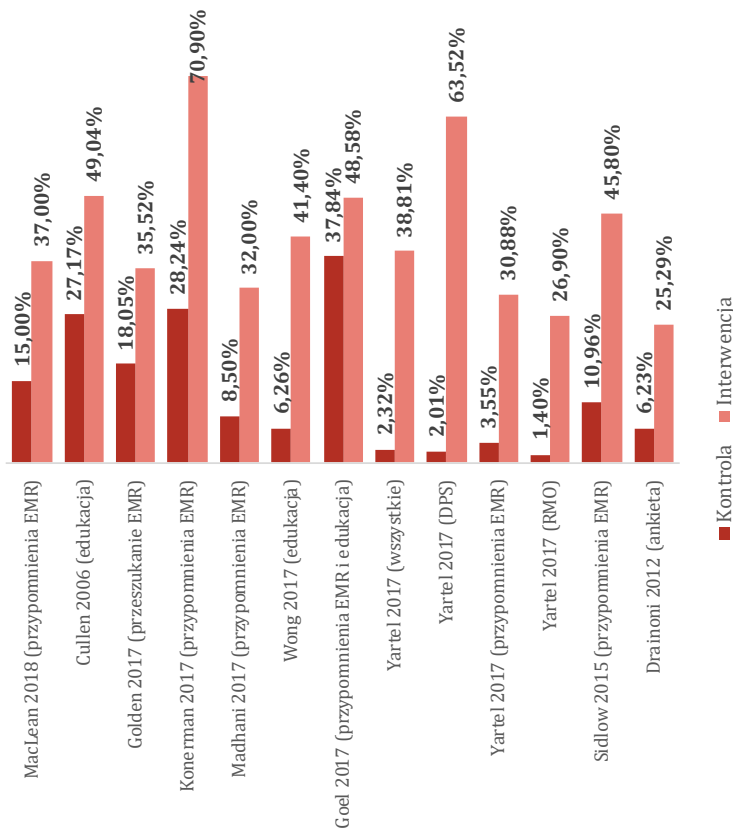
*Obejmuje badania, w których nie zdefiniowano rodzaju oznaczenia, i w których u wybranych pacjentów testem pierwszego wyboru był HCV-RNA; DPS – bezpośrednie zaoferowanie badań przez rekruterów po odbytej wizycie lekarskiej (direct patient solicitation); EMR – elektroniczny rejestr medyczny pacjentów (electronic medical record); RMO – zaproszenia na badanie wysyłane pacjentom drogą elektroniczną (repeated mail outreach);

a) Dodatkowo, interwencja obejmowała również miesięczne informacje zwrotne o częstości testowania pacjentów (data feedback) oraz wsparcie pacjentów z wynikiem anty-HCV(+) w kolejnych krokach procesu diagnostyczno-terapeutycznego przez wyspecjalizowanego pracownika (patient navigator)

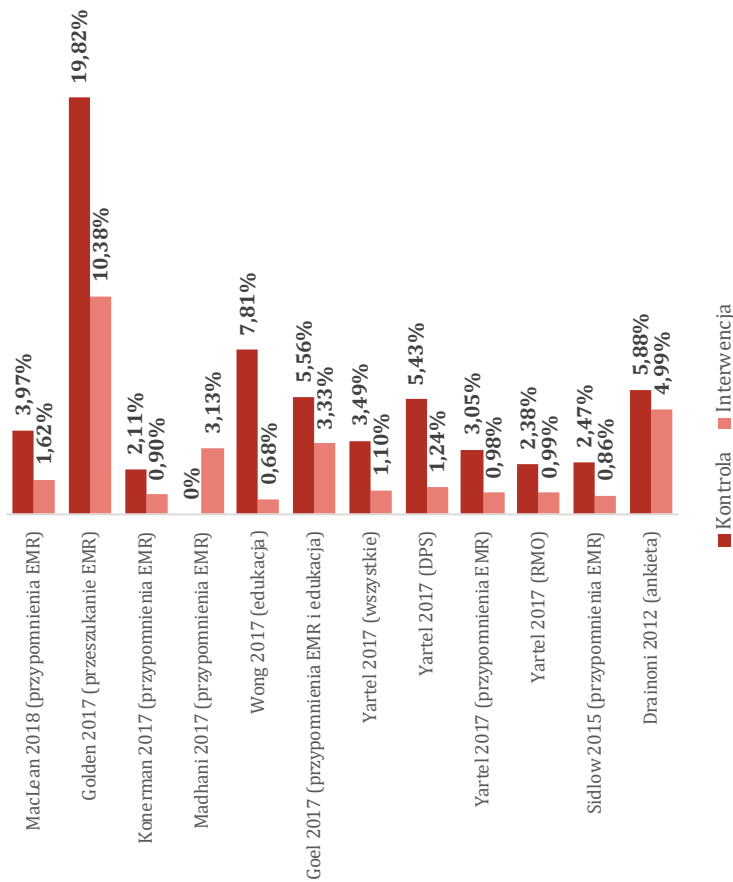
b) Dane dla okresu 6 mies. przed interwencją i 1 rok po wdrożeniu interwencji.

c) Dostępne również dane dla okresu sprzed implementacji wytycznych, zalecających wykonywanie badania u pacjentów z kohorty urodzeniowej: 187/2691 (6,95%).

Odsetek pacjentów testowanych w POZ



Odsetek pacjentów z wynikiem HCV(+) w POZ



WYKRES 9. WYNIKI SKUTECZNOŚCI STRATEGII MAJĄCYCH NA CELU ZWIEKSZENIE CZĘSTOŚCI TESTOWANIA PACJENTÓW W POZ

*Obejmuje badania, w których nie zdefiniowano rodzaju oznaczenia i w których u wybranych pacjentów testem pierwszego wyboru był HCV-RNA; DPS – bezpośrednio zaangażowanie badań przez rekruterów po odbytej wizycie lekarskiej (direct patient solicitation); EMR – elektroniczny rejestr medyczny pacjentów (electronic medical record); RMO – zaproszenia na badanie wysyłane pacjentom drogą elektroniczną (repeated mail outreach).

BIBLIOGRAFIA

1. WZW C: jest leczenie, ale brakuje badań przesiewowych. Dostęp: <https://www.rp.pl/Zdrowie-/180719400-WZW-C-jest-leczenie-ale-brakuje-badan-przesiewowych.html> (27.6.2019).
2. WHO. (2016) Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. Dostęp: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206453/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf;jsessionid=9A6CBC-71071B539A3B3B19B48C6E5525?sequence=1 (29.6.2019).
3. (2017) Screening for hepatitis C virus: a systematic review. CADTH.
4. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna SE, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L, for the AGREE Next Steps Consortium. (2010) AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Canadian Medical Association Journal* 182(18):E839–E842.
5. AASLD-IDSA. (2018) HCV Guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Dostęp: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_May_24_2018b.pdf (2.4.2018).
6. Shah H, Bilodeau M, Burak KW, Cooper C, Klein M, Ramji A, Smyth D, Feld JJ. (2018) The management of chronic hepatitis C: 2018 guideline update from the Canadian Association for the Study of the Liver. *CMAJ* 190(22):E677–E687.
7. Canadian Task Force on Preventive Health Care. (2017) Recommendations on hepatitis C screening for adults. *CMAJ* 189(16):E594–E604.
8. Department of Health. (2017) Hepatitis C screening. National Clinical Guideline No. 15. Dostęp: https://health.gov.ie/wp-content/uploads/2017/08/HepC-NCG-15_Summary_v8.pdf (2.4.2018).
9. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu. (2018) EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J. Hepatol.* 69(2):461–511.
10. Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: Screening. USPTF Dostęp: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/hepatitis-c-screening1> (24.9.2019).
11. WHO. (2017) Guidelines on hepatitis B and C testing. Dostęp: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254621/9789241549981-eng.pdf;jsessionid=C9913595C2C004BD53C63EF21B72258E?sequence=1> (13.5.2019).
12. Wysocki M, Zieliński A, Gierczyński R. (2017) „Zapobieganie zakażeniom HCV” jako przykład zintegrowanych działań w zdrowiu publicznym na rzecz ograniczenia zakażeń krwiopochodnych w Polsce. *Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny*.

13. Flisiak R, Lorenc B, Klapaczynski J, Janczewska E. Characteristics of patients and effectiveness of chronic hepatitis C treatment during the initial 4 years of access to interferon-free therapy. The International Liver Congress; 2019; Vienna, Austria. .
14. Rosińska M, Parda N, Kołakowska A, Godzik P, Zakrzewska K, Madaliński K, Zieliński A, Boguradzka A, Gierczyński R, Stępień M. (2017) 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 12(9):e0185055.
15. WHO. (2016) Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030. Dostęp: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/206453/WHO_HIV_2016.04_eng.pdf?sequence=1.
16. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Harvoni (sofosbuvir, ledipasvir) w ramach programu lekowego „Leczenie sofosbuvirem w skojarzeniu z ledipaswirem przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C z genotypem 1 HCV (ICD-10 B 18.2)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4036-065-2015-zlc> (12.5.2017).
17. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Incivo (telaprewir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/279/AW/279_AW_OT_4351_40_Incivo_AE_2015.02.10.pdf.
18. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Olysio (symeprevir) kod EAN 5909991142360 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (ICD-10: B18.2)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4058-076-2015-zlc> (12.5.2017).
19. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Victrelis (boceprevir) w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, ICD-10 B.18.2”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=303> (12.5.2017).
20. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Viekirax (ombitasvir, parytaprewir, rytonawir) kod EAN 8054083006888 oraz leku Exviera (dazabuvir) kod EAN: 8054083006499 w ramach uzgodnionego programu lekowego: „Leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B 18.2)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/035/AW/035_036_AW_OT_4351_8_Viekirax_Exviera_CUA_2015.04.29.pdf.
21. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Zepatier (grazoprewir + elbasvir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową grazoprewirem i elbaswirem (ICD-10 B18.2). Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/4877-026-2017-zlc> (12.5.2017).
22. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Daklinza (daklataswir) w ramach programu lekowego „Leczenie skojarzone przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C genotyp 1b schematem bezinterferonowym opartym na daklataswirze (ICD-10 B 18.2)”. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4040-067-2015-zlc> (12.5.2017).
23. Analiza ekonomiczna do wniosku o objęcie refundacją leku Daklinza (daklasawir) we wskazaniu: leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C terapią bezinterferonową (ICD-10 B18.2) (u chorych zakażonych HCV o genotypie 3). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/060/AW/060_AW_AE_OT_4351_16_Daklinza_WZWC_2017.06.08.pdf.
24. Polaris Observatory HCV Collaborators. (2017) Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2(3):161–176.
25. Analiza ekonomiczna do zlecenia 170/2017. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/170/AW/170_AW_OT_4331_9_MAVIRET_WZWC_CUA_29.12.2017.pdf.
26. Meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach i zatruciach w Polsce. Państwowy Zakład Higieny Dostęp: http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html (19.4.2017).
27. IKAR pro. Dostęp: <http://www.ikarpro.pl/> (25.7.2016).
28. Badanie przeprowadzone w okresie kwiecień–listopad 2018 roku wśród pacjentów lekarzy NZOZ.
29. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC. (2006) Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. Health Technol Assess 10(21):1–113, iii.
30. Golicki D, Niewada M. (2017) EQ-5D-5L Polish population norms. Arch Med Sci 13(1):191–200.
31. Flisiak R. (2018) The EpiTer-2 database. Dostęp: http://regist2.virology-education.com/presentations/2018/4CEE/22_Flisiak.pdf.
32. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 152/2017. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/152/AWA/152_AWA_OT_4331_4_2017_Epclusa_GT2-6_21.12.2017.pdf.
33. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 35/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/035/AWA/035_036_AWA_OT_4351_8_Viekirax_Exviera_2015.04.29.pdf.
34. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 64/2015. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zle->

- cenia_mz/2015/064/AWA/064_AWA_OT_4351_20_Sovaldi_WZWC_2015.06.17.pdf.
35. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 67/2015. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/067/AWA/067_OT_4351_22_Daklinza_AWA_2015.06.17.pdf.
 36. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Janczewska E, Stania-szek A, Gietka A, Mazur W, Tudrujek M, Tomaszewicz K, Belica-Wdowik T, Baka-Ćwierz B, Dybowska D, Halota W, Lorenc B, Sitko M, Garlicki A, i in. (2018) Treatment of HCV infection in Poland at the beginning of the interferon-free era-the EpiTer-2 study. *Journal of Viral Hepatitis*.
 37. Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018r: zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-642018dsoz,6786.html> (11.6.2019).
 38. WZW typ C - Test kasetowy przeciwciał HCV - 25 szt. Dostęp: <https://redmed.pl/wzw-typ-c-test-kasetowy-przeciwcial-hcv-25-szt-p-828.html> (25.4.2019).
 39. Zarządzenie Nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2018r: w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-222018dsoz,6739.html> (11.6.2019).
 40. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. Dostęp: [/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-kwietnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywienia-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2019-r](http://web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-kwietnia-2019-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywienia-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2019-r) (31.5.2019).
 41. Gajewski P. *Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2016.
 42. Chen SL, Morgan TR. (2006) The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Int J Med Sci* 3(2):47-52.
 43. Nakano T, Lau GMG, Lau GML, Sugiyama M, Mizokami M. (2012) An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver Int.* 32(2):339-345.
 44. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P. (2014) Expanded Classification of Hepatitis C Virus Into 7 Genotypes and 67 Subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *Hepatology* 59(1):318-327.
 45. Nitkiewicz J. (2004) Epidemiologia molekularna wirusa przewlekłego zapalenia wątroby typu C (HCV). *Przegląd Epidemiologiczny* 58:413-421.
 46. Hnatyszyn HJ. (2005) Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir. Ther. (Lond.)* 10(1):1-11.
 47. Ampuero J, Romero-Gómez M, Reddy KR. (2014) Review article: HCV genotype 3 - the new treatment challenge. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 39(7):686-698.
 48. Bogucki M, Flisiak R, Halota W. Diagnostyka i terapia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (wirusem HCV) w Polsce. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia, rekomendacje 2013-2014. Dostęp: http://www.gwiazdanadziei.pl/download/raport_komisji_zdrowia.pdf.
 49. Pawłowska J, Teisseye M, Jankowska I. (2006) Wstępne wyniki i ocena powikłań leczenia zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u pacjentów po transplantacji wątroby. *Przegląd Epidemiologiczny* 60(4):677-683.
 50. Halota W, Flisiak R, Juszczyk J, Małkowski P, Pawłowska M, Simon K, Tomaszewicz K. (2017) Recommendations for the treatment of hepatitis C in 2017. *Clinical and Experimental Hepatology* 2:47-55.
 51. Analiza problemu decyzyjnego do zlecenia 170/2017. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/170/AW/170_AW_OT_4331_9_MAVIRET_WZW_C_APD_29.12.2017.pdf.
 52. (2019) „Alivia”: to szansa na ograniczenie powikłań spowodowanych zakażeniem HCV. Dostęp: <http://www.rynekapteki.pl/farmakologia/alivia-to-szansa-na-ograniczenie-powiklan-spowodowanych-zakazeniem-hcv,29725.html> (2.4.2019).
 53. (2019) Organizacje pacjenckie pozytywnie o rozszerzeniu diagnostyki w POZ o badanie anty-HCV. Dostęp: <http://www.rynekzdrowia.pl/Uslugi-medyczne/Organizacje-pacjenckie-pozytywnie-o-rozszerzeniu-diagnostyki-w-POZ-o-badanie-anty-HCV,190825,8.html> (2.4.2019).
 54. Wilson J, Junger G. *Principles and practice of screening for disease*. 1968.
 55. Screening. Dostęp: <https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/screening/en/> (17.6.2019).
 56. Zejda J. (2009) *Problemy Higieny i EPidemiologii* 90(4):.
 57. NIZP-PZH. (2017) Projekt KIK/35 - „Zapobieganie zakażeniom HCV”.
 58. Pilotażowy program profilaktyki nowotworów wątroby poprzez wczesne wykrywanie przewlekłych zakażeń HCV i HBV u dorosłych mieszkańców Polski. Dostęp: http://www.power.gov.pl/media/74452/Zal_17.pdf (24.9.2019).

59. Wysocki M, Gierczyński J, Gębska-Kuczerowska A. (2017) Aspekty systemowe i ekonomiczne WZW typu C w Polsce z perspektywy zdrowia publicznego. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny Dostęp: <https://gis.gov.pl/wp-content/uploads/2018/04/za%C5%82%C4%85cznik-HCV-ASPEKTY-SYSTEMOWE-I-EKONOMICZNE.pdf>.
60. (2018) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 16 sierpnia 2018 r. w sprawie standardu organizacyjnego opieki okołoporodowej. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU-20180001756/O/D20181756.pdf> (2.9.2019).
61. Wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 31 października 2018 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/Wysokosc-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia_komunikat.pdf.
62. Cortesi PA, Barca R, Giudicatti G, Mossini S, Ciaccio A, Iannazzo S, Micale M, Cesana G, Mantovani LG. (2019) Systematic review: economic evaluations of HCV screening in the direct-acting antivirals era. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 49(9):1126–1133.
63. Samuel ST, Martinez AD, Chen Y, Markatou M, Talal AH. (2018) Hepatitis C virus knowledge improves hepatitis C virus screening practices among primary care physicians. *WJH* 10(2):319–328.
64. Tudrujek-Zdunek M, Majchrzak A, Sławiński A, Latusek J, Tomaszewicz K. (2019) The role of Primary Health Care dictors in direct acting antiviral therapy in HCV infection - interview survey. *Clinical and Experimental Hepatology* 2(5):184.
65. Souza RFC d', Glynn MJ, Alstead E, Osonayo C, Foster GR. (2004) Knowledge of chronic hepatitis C among East London primary care physicians following the Department of Health's educational campaign. *QJM* 97(6):331–336.
66. Nwulia O F, Mahmoud A M, R I, A N, Kr P, M M, Di T, Ms S, Sh M. (2016) Primary Care Providers Knowledge, Attitude and Practices Related to Hepatitis C Screening and Treatment in the Oral Direct Acting Antiviral Agents Era. *J Community Med Health Educ* 06(05):
67. McLeod A, Weir A, Aitken C, Gunson R, Templeton K, Molyneux P, McIntyre P, McDonald S, Goldberg D, Hutchinson S. (2014) Rise in testing and diagnosis associated with Scotland's Action Plan on Hepatitis C and introduction of dried blood spot testing. *J Epidemiol Community Health* 68(12):1182–1188.
68. Thomson M, Konerman MA, Choji H, Lok ASF. (2016) Primary Care Physician Perspectives on Hepatitis C Management in the Era of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Dig Dis Sci* 61(12):3460–3468.
69. Bechini A, Levi M, Falla A, Ahmad A, Veldhuijzen I, Tiscione E, Bonanni P. (2016) The role of the general practitioner in the screening and clinical management of chronic viral hepatitis in six EU countries. *J Prev Med Hyg* 57(2):E51–60.
70. Poltransplant. Biuletyn informacyjny 2018. Dostęp: https://www.poltransplant.org.pl/biuletyn_2018.html.
71. Archiwum Biuletynów Poltransplantu. Dostęp: <https://www.poltransplant.org.pl/biuletyny.html> (10.6.2019).
72. Obwieszczenia ministra zdrowia - lista leków refundowanych. Dostęp: [/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych](http://www.zdrowie.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych) (26.4.2019).
73. Zarządzenie Nr 30/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-302019dgl,6898.html> (25.4.2019).
74. Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-752018dgl,6864.html> (25.4.2019).
75. Kaczor, Pawlik, Wójcik, Tronczyński, Kiwała. Cost of chronic hepatitis C (HCV) in Poland - Health Care Professionals Survey. 2012.
76. GUS. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w grudniu 2018 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-grudniu-2018-roku,2,86.html> (25.4.2019).
77. Aim-Eusébi A, Prothon E, Majerholc C, Barger D, Yazdanpanah Y, Aubert J-P. (2018) The acceptability and effectiveness of a questionnaire for the identification of risk factors for HIV and hepatitis B and C: An observational study in general practice. *European Journal of General Practice* 24(1):60–67.
78. Defossez G, Verneau A, Ingrand I, Silvain C, Ingrand P, Beauchant M. (2008) Evaluation of the French national plan to promote screening and early management of viral hepatitis C, between 1997 and 2003: a comparative cross-sectional study in Poitou-Charentes region. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 20(5):367–372.
79. Massari V, Viboud C, Dorléans Y, Flahault A. (2006) Decline in HCV testing and compliance with guidelines in patients of Sentinelles general practitioners, 1996–2002. *Eur J Epidemiol* 21(5):397–405.
80. Monnet E, Ramée C, Minello A, Jooste V, Carel D, Di Martino V. (2008) Socioeconomic context, distance to primary care and detection of hepatitis C: A French population-based study. *Social Science & Medicine* 66(5):1046–1056.

81. Pradat P, Caillat-Vallet E, Sahajian F, Bailly F, Excler G, Sepetjan M, Trépo C, Fabry J, ADHEC members. (2001) Prevalence of hepatitis C infection among general practice patients in the Lyon area, France. *Eur. J. Epidemiol.* 17(1):47–51.
82. Slavenburg S, Verduyn-Lunel FM, Hermsen JT, Melchers WJG, Morsche RHM te, Drenth JPH. (2008) Prevalence of hepatitis C in the general population in the Netherlands. *Neth J Med* 66(1):13–17.
83. O’Kelly M, Byrne D, Naughten E, Bergin C, Williams C. (2016) Opt-out testing for blood-borne viruses in primary care: a multicentre, prospective study. *Br J Gen Pract* 66(647):e392–e396.
84. Tolmane I, Rozentale B, Keiss J, Arsa F, Brigis G, Zvaigzne A. (2011) The prevalence of viral hepatitis C in Latvia: a population-based study. *Medicina (Kaunas)* 47(10):532–535.
85. Wolfram C, Höhn R, Kottler U, Wild P, Blettner M, Bühren J, Pfeiffer N, Mirshahi A. (2014) Prevalence of refractive errors in the European adult population: the Gutenberg Health Study (GHS). *Br J Ophthalmol* 98(7):857–861.
86. Lüllau A, Petroff D, Bätz O, Kramer J, Jedrysiak K, Tenczkoff H, Berg T, Wolfram I, Wiegand J. (2018) Linkage to care of HbsAg-positive and anti-HCV-positive patients after a systematic screening approach in the German primary care setting: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1.
87. 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.
88. Rosińska M, Parda N, Kołakowska A, Godzik P, Zakrzewska K, Madaliński K, Zieliński A, Boguradzka A, Gierczyński R, Stępień M. (2017) 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* 12(9):e0185055.
89. Anderson E, Mandeville R, Hutchinson S, Cameron S, Mills P, Fox R, Ahmed S, Taylor A, Spence E, Goldberg D. (2009) Evaluation of a General Practice Based Hepatitis C Virus Screening Intervention. *Scott Med J* 54(3):3–7.
90. Brant LJ, Hurrelle M, Balogun MA, Klapper P, Ramsay ME, the Hepatitis Sentinel Surveillance Study Group. (2008) Where are people being tested for anti-HCV in England? Results from sentinel laboratory surveillance. *Journal of Viral Hepatitis* 15(10):729–739.
91. Coupland C, Hippisley-Cox J, Smith S, Irving W, Pringle M, Ryder S, Neal K, Cater R, Thomson B, Pugh S, Bicknell M, Bullock D. (2006) General practice characteristics associated with rates of testing and detection of hepatitis C: cross-sectional study in Nottingham and Derbyshire. *Br J Gen Pract* 56(529):620–623.
92. King R, Johnson PJ, White YS, Smith HM, Williams R. (1991) Frequency of asymptomatic hepatitis types B and C in an inner city community and relation to possible risk factors. *Q. J. Med.* 80(292):641–649.
93. Munang M, Smit E, Barnett T, Atherton C, Tahir M, Atabani SF. (2019) Outcomes and costs of single-step hepatitis C testing in primary care, Birmingham, United Kingdom. *Public Health* 166:40–44.
94. Almario CV, Vega M, Trooskin SB, Navarro VJ. (2012) Examining hepatitis c virus testing practices in primary care clinics: HCV testing in primary care. *Journal of Viral Hepatitis* 19(2):e163–e169.
95. Drainoni M-L, Litwin AH, Smith BD, Koppelman EA, McKee MD, Christiansen CL, Gifford AL, Weinbaum CM, Southern WN. (2012) Effectiveness of a Risk Screener in Identifying Hepatitis C Virus in a Primary Care Setting. *Am J Public Health* 102(11):e115–e121.
96. McGinn T, O’Connor-Moore N, Alfandre D, Gardener D, Wisnivesky J. (2008) Validation of a Hepatitis C Screening Tool in Primary Care. *Arch Intern Med* 168(18):2009.
97. Nguyen MT, Herrine SK, Laine CA, Ruth K, Weinberg DS. (2005) Description of a new hepatitis C risk assessment tool. *Arch. Intern. Med.* 165(17):2013–2018.
98. Shehab TM, Orrego M, Chunduri R, Lok ASF. (2003) Identification and Management of Hepatitis C Patients in Primary Care Clinics. *Am J Gastroenterology* 98(3):639–644.
99. Smith BD, Yartel AK, Krauskopf K, Massoud OI, Brown KA, Fallon MB, Rein DB. (2015) Hepatitis C Virus Antibody Positivity and Predictors Among Previously Undiagnosed Adult Primary Care Outpatients: Cross-Sectional Analysis of a Multisite Retrospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases* 60(8):1145–1152.
100. Andriulli A, Stroffolini T, Mariano A, Valvano MR, Grattagliano I, Ippolito AM, Grossi A, Brancaccio G, Coco C, Russello M, Smedile A, Petrini E, Martini S, Gaeta GB, Rizzetto M. (2018) Declining prevalence and increasing awareness of HCV infection in Italy: A population-based survey in five metropolitan areas. *European Journal of Internal Medicine* 53:79–84.
101. Montella M, Crispo A, Grimaldi M, Angeletti C, Amore A, Ronga D, Sabbatici M, Pisani A, Spiteri D, Serraino D. (2005) Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in Different Population Groups in Southern Italy. *Infection* 33(1):9–12.
102. Sangiorgi D, Perrone V, Buda S, Boglione L, Cariti G, Lefevre C, Nappi C, Degli Esposti L. (2017) Epidemiology, patient profile, and health care resource use for hepatitis C in Italy. *CEOR Volume* 9:609–616.
103. Sahajian F, Vanhems P, Bailly F, Fabry J, Trepo C, Sepetjan M, Members of ADHEC. (2007) Screening campaign of hepatitis C among underprivileged people consulting in health centres of Lyon area, France. *The European Journal of Public Health* 17(3):263–271.

104. El-Kamary SS, Serwint JR, Joffe A, Santosham M, Duggan AK. (2003) Prevalence of hepatitis C virus infection in urban children. *The Journal of Pediatrics* 143(1):54–59.
105. Josset V, Torre J-P, Tavolacci M-P, Van Rossem-Magnani V, Anselme K, Merle V, Godart J, Libert A, Ladner J, Czernichow P. (2004) Efficiency of hepatitis C virus screening strategies in general practice. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 28(4):351–357.
106. Lionis C, Vlachonikolis IG, Skliros S, Symeonidis A, Merkouris BP, Kouroumalis E. (2000) Do undefined sources of hepatitis C transmission exist? The Greek study in General Practice. *J. Viral Hepat.* 7(3):218–224.
107. Datta S, Horwood J, Hickman M, Sharp D. (2014) Case-finding for hepatitis C in primary care: a mixed-methods service evaluation. *Br J Gen Pract* 64(619):e67–e74.
108. Zuniga IA, Chen JJ, Lane DS, Allmer J, Jimenez-Lucho VE. (2006) Analysis of a hepatitis C screening programme for US veterans. *Epidemiol. Infect.* 134(2):249–257.
109. Ambrose P, Zepf R, Parrott AH, Dawson-Rose C. (2017) Prevalence of Hepatitis C Screening in an HIV Primary Care Clinic. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care* 28(3):422–427.
110. Chen Y-C, Wiberg KJ, Hsieh Y-H, Bansal A, Bolzan P, Guy JA, Maina EN, Cox AL, Thio CL. (2016) Favorable Socioeconomic Status and Recreational Polydrug Use Are Linked With Sexual Hepatitis C Virus Transmission Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men. *Open Forum Infect Dis* 3(3):ofw137.
111. Freiman JM, Huang W, White LF, Geng EH, Hurt CB, Taylor LE, Overton ET, Cachay ER, Kitahata MM, Moore RD, Rodriguez B, Mayer KH, Linas BP. (2014) Current Practices of Screening for Incident Hepatitis C Virus (HCV) Infection Among HIV-Infected, HCV-Uninfected Individuals in Primary Care. *Clinical Infectious Diseases* 59(12):1686–1693.
112. Heil J, Hoebe CJPA, Cals JWL, Waarbeek HLG ter, Loo IHM van, Dukers-Muijers NHTM. (2018) Detecting Hepatitis B and C by Combined Public Health and Primary Care Birth Cohort Testing. *Ann Fam Med* 16(1):21–27.
113. Cook N, Turse EP, Garcia AS, Hardigan P, Amofah SA. (2016) Hepatitis C Virus Infection Screening Within Community Health Centers. *J Am Osteopath Assoc* 116(1):6.
114. Federman AD, Kil N, Kannry J, Andreopolous E, Toribio W, Lyons J, Singer M, Yartel A, Smith BD, Rein DB, Krauskopf K. (2017) An Electronic Health Record-based Intervention to Promote Hepatitis C Virus Testing Among Adults Born Between 1945 and 1965: A Cluster-randomized Trial. *Medical Care* 55(6):590–597.
115. Geboy AG, Mahajan S, Daly AP, Sewell CF, Fleming IC, Cha HA, Perez IE, Cole CA, Ayodele AA, Fishbein DA. (2016) High Hepatitis C Infection Rate among Baby Boomers in an Urban Primary Care Clinic: Results from the HepTLC Initiative. *Public Health Rep* 131(2_suppl):49–56.
116. Goel A, Sanchez J, Paulino L, Feuille C, Arend J, Shah B, Dieterich D, Perumalswami PV. (2017) A systematic model improves hepatitis C virus birth cohort screening in hospital-based primary care. *J Viral Hepat* 24(6):477–485.
117. Golden MR, Duchin J, Chew LD, Huntington JH, Sugg N, Jackson S, Lane A, Pecha M, Barash E, Scott J. (2017) Impact of an Electronic Medical Record-Based System to Promote Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Screening in Public Hospital Primary Care Clinics. *Open Forum Infectious Diseases* 4(2):.
118. Kim NJ, Locke CJ, Park H, Magee C, Bacchetti P, Khalili M. (2018) Race and Hepatitis C Care Continuum in an Underserved Birth Cohort. *J GEN INTERN MED.*
119. Konerman MA, Thomson M, Gray K, Moore M, Choxi H, Seif E, Lok ASF. (2017) Impact of an electronic health record alert in primary care on increasing hepatitis c screening and curative treatment for baby boomers. *Hepatology* 66(6):1805–1813.
120. MacLean CD, Berger C, Cangiano ML, Ziegelman D, Lidofsky SD. (2018) Impact of electronic reminder systems on hepatitis C screening in primary care. *J Viral Hepat* 25(8):939–944.
121. Madhani K, Aamar A, Chia D. (2017) Hepatitis C Screening: The Downstream Dissemination of Evolving Guidelines in a Resident Continuity Clinic. *Cureus.*
122. Miller LS, Rollin F, Fluker S-A, Lundberg KL, Park B, Quairoli K, Niyibizi NK, Spaulding AC. (2016) High-Yield Birth-Cohort Hepatitis C Virus Screening and Linkage to Care among Underserved African Americans, Atlanta, Georgia, 2012–2013. *Public Health Rep* 131(2_suppl):84–90.
123. Sidlow R, Msaouel P. (2015) Improving Hepatitis C Virus Screening Rates in Primary Care: A Targeted Intervention Using the Electronic Health Record. *Journal for Healthcare Quality* 37(5):319–323.
124. Wong K, Abdelqader A, Camire L, Farshidpour M, Singh S, Abuwalla Z, Weisman D. (2017) A Resident Initiative Improves Hepatitis C Screening Rates in Primary Care Clinics. *Journal of Graduate Medical Education* 9(6):768–770.
125. Yartel AK, Rein DB, Brown KA, Krauskopf K, Massoud OI, Jordan C, Kil N, Federman AD, Nerenz DR, Brady JE, Kruger DL, Smith BD. (2018) Hepatitis C virus testing for case identification in persons born during 1945–1965: Results from three randomized controlled trials: Yartel et al. *Hepatology* 67(2):524–533.
126. Denis B, Dedobbeleer M, Collet T, Petit J, Jamoulle M, Hayani A, Brenard R. (2000) High prevalence of hepatitis C virus infection in Belgian intravenous drug users and potential role of the „cotton-filter” in transmission: the GEMT Study. *Acta Gastroenterol. Belg.* 63(2):147–153.

127. Bregenzer A, Conen A, Knuchel J, Friedl A, Eigenmann F, Naf M, Ackle P, Roth M, Fux C. (2017) Management of hepatitis C in decentralised versus centralised drug substitution programmes and minimally invasive point-of-care tests to close gaps in the HCV cascade. *Swiss Med Wkly* 147(4748):.
128. Pelet A, Doll S, Huissoud T, Resplendino J, Besson J, Favrat B. (2007) Methadone Maintenance Treatment (MMT) in General Practice or in Specialized Centers: Profile of Patients in the Swiss Canton of Vaud. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 33(5):665-674.
129. Senn O, Seidenberg A, Rosemann T. (2009) Determinants of successful chronic hepatitis C case finding among patients receiving opioid maintenance treatment in a primary care setting. *Addiction* 104(12):2033-2038.
130. Carey KJ, Huang W, Linas BP, Tsui JI. (2016) Hepatitis C Virus Testing and Treatment Among Persons Receiving Buprenorphine in an Office-Based Program for Opioid Use Disorders. *Journal of Substance Abuse Treatment* 66:54-59.
131. Cullen W, Bury G, Barry J, O'Kelly FD. (2003) Hepatitis C infection among drug users attending general practice. *Ir J Med Sci* 172(3):123-127.
132. Cullen W, Kelly Y, Stanley J, Langton D, Bury G. (2005) Experience of hepatitis C among current or former heroin users attending general practice. *Ir Med J* 98(3):73-74.
133. Cullen W, Stanley J, Langton D, Kelly Y, Staines A, Bury G. (2006) Hepatitis C infection among injecting drug users in general practice: a cluster randomised controlled trial of clinical guidelines' implementation. *Br J Gen Pract* 56(532):848-856.
134. Cullen BL, Hutchinson SJ, Cameron SO, Anderson E, Ahmed S, Spence E, Mills PR, Mandeville R, Forrest E, Washington M, Wong R, Fox R, Goldberg DJ. (2012) Identifying former injecting drug users infected with hepatitis C: an evaluation of a general practice-based case-finding intervention. *Journal of Public Health* 34(1):14-23.
135. Peat M, Budd J, Burns SM, Robertson R. (2000) Audit of bloodborne virus infections in injecting drug users in general practice. *Commun Dis Public Health* 3(4):244-246.
136. Vranckx R, Walckiers D, Stroobant A, Thiers G. (1992) Sero epidemiological characteristics of hepatitis C encountered in general practice in Belgium. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 11(1):62-64.
137. Arnold DT, Bentham LM, Jacob RP, Lilford RJ, Girling AJ. (2011) Should patients with abnormal liver function tests in primary care be tested for chronic viral hepatitis: cost minimisation analysis based on a comprehensively tested cohort. *BMC Fam Pract* 12(1):9.
138. Salazar AE, Hermogenes PW, Yens DP. (1996) Incidence of hepatitis C in patients with chronic elevations of aminotransferases. *J Am Board Fam Pract* 9(3):157-161.

SPIS TABEL

Tabela 1.	Schemat PICO dla przeglądu opracowań wtórnych.....	14
Tabela 2.	Zestawienie włączonych wytycznych.....	15
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego.....	16
Tabela 4.	Definicja punktów końcowych ocenianych w ramach przeglądu systematycznego.....	17
Tabela 5.	Schemat PICO.....	18
Tabela 6.	Zakres i źródła danych przyjęte w analizie.....	21
Tabela 7.	Stanowisko wytycznych praktyki klinicznych w sprawie badań przesiewowych w poszczególnych populacjach.....	33
Tabela 8.	Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego na potrzeby niniejszego opracowania.....	38
Tabela 9.	Wyniki skuteczności różnych strategii, mających na celu zwiększenie częstości testowania pacjentów w POZ.....	51
Tabela 10.	Pozostałe dane uwzględnione w modelu.....	64
Tabela 11.	Kryteria włączenia do przeglądu CADTH 2017[3].....	67
Tabela 12.	Strategia wyszukiwania aktualizacyjnego przeglądu CADTH 2017 w bazie MEDLINE (przez Pubmed).....	67
Tabela 13.	Podsumowanie procesu wyszukiwania wytycznych.....	69
Tabela 14.	Strategia wyszukiwania.....	70
Tabela 15.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego dotyczącego wykrywania zakażenia HCV w POZ.....	72
Tabela 16.	Szczegółowe wyniki przeglądu systematycznego dla roli lekarza POZ w wykrywaniu HCV.....	75

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Ocena AGREEE II włączonych wytycznych.....	15
Wykres 2. Podsumowanie charakterystyki badań włączonych do przeglądu systematycznego	37
Wykres 3. Odsetek pacjentów testowanych w POZ oraz z wynikiem HCV(+), anti-HCV(+), HCV-RNA(+)	39
Wykres 4. Dalsze postępowanie z pacjentami HCV(+) / anti-HCV(+)	40
Wykres 5. Wyniki analizy – wartości współczynnika ICUR.....	43
Wykres 6. Wiedza, zdolności i szkolenia lekarzy POZ w odniesieniu do zakażeń HCV [65, 66]	47
Wykres 7. Powody testowania w kierunku zakażenia HCV oraz testowane grupy ryzyka przez lekarzy POZ [67–69].....	48
Wykres 8. Ograniczenia systemowe w przeprowadzaniu badań przesiewowych w POZ i proponowane strategie ich rozwiązań	50
Wykres 9. Wyniki skuteczności strategii, mających na celu zwiększenie częstości testowania pacjentów w POZ	52

9

ANEKS A. MATERIAŁY DODATKOWE

A.1. DODATKOWE DANE DO ROZDZIAŁU 1.2.4 (POZOSTAŁE PARAMETRY ANALIZY OPŁACALNOŚCI)

W tabeli poniżej (Tabela 10) zestawiono pozostałe dane uwzględnione w modelu obliczeniowym wykorzystanym do przeprowadzenia analizy opłacalności wprowadzenia programu badań przesiewowych w kierunku WZW C w Polsce.

TABELA 10. POZOSTALE DANE UWZGLĘDNIONE W MODELU (C.D.)

Grupa wiekowa	WARTOŚCI										
	F0 → F1	F1 → F2	F2 → F3	F3 → CC	F3 → HCC	F4 → DC	F4 → HCC	DC → zgon	HCC (1. rok) → zgon	HCC (> 1. rok) → zgon	
Mężczyźni											
0-4	5,30%	3,40%	5,40%	5,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
5-9	5,30%	3,40%	5,40%	5,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
10-14	5,30%	3,40%	5,40%	5,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
15-19	5,30%	3,40%	5,40%	5,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
20-24	5,30%	3,40%	5,40%	5,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
25-29	5,30%	3,40%	5,40%	5,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
30-34	5,30%	3,40%	5,40%	5,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
35-39	5,30%	3,40%	5,40%	5,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
40-44	13,90%	9,10%	14,30%	9,30%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
45-49	13,90%	9,10%	14,30%	9,30%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
50-54	17,10%	11,20%	17,50%	9,30%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
55-59	17,10%	11,20%	17,50%	9,30%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
60-64	19,40%	12,70%	19,90%	10,40%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
65-69	19,40%	12,70%	19,90%	10,40%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
70-74	21,80%	14,30%	22,40%	20,00%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
75-79	21,80%	14,30%	22,40%	20,00%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
80-84	21,80%	14,30%	22,40%	20,00%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
85+	21,80%	14,30%	22,40%	20,00%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
Kobiety											
0-4	4,40%	2,90%	4,50%	4,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
5-9	4,40%	2,90%	4,50%	4,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
10-14	4,40%	2,90%	4,50%	4,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
15-19	4,40%	2,90%	4,50%	4,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
20-24	4,40%	2,90%	4,50%	4,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
25-29	4,40%	2,90%	4,50%	4,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
30-34	4,40%	2,90%	4,50%	4,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
35-39	4,40%	2,90%	4,50%	4,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
40-44	11,60%	7,60%	11,90%	7,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
45-49	11,60%	7,60%	11,90%	7,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
50-54	14,30%	9,30%	14,60%	7,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
55-59	14,30%	9,30%	14,60%	7,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
60-64	16,20%	10,60%	16,60%	8,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
65-69	16,20%	10,60%	16,60%	8,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
70-74	18,20%	11,90%	18,60%	16,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
75-79	18,20%	11,90%	18,60%	16,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
80-84	18,20%	11,90%	18,60%	16,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	
85+	18,20%	11,90%	18,60%	16,70%	0,24%	3,00%	3,60%	20,00%	70,70%	16,20%	

Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia

[24]

a) Średnia z lat 2014-2018,

b) Regresja liniowa,

c) Przyjęto taką samą liczbę, jak w roku przyległym,

d) minimalna efektywność DAA (G1 / G2-G6: daklataswir / sofosbuwir ± peginterferon + rybawiryna),

e) średnia ważona udziałami leków z 2018 roku,

f) średnia ważona udziałami genotypów oraz udziałami leków z 2018 roku

TYP DANYCH

WARTOŚCI

ŹRÓDŁO

A.2. DODATKOWE DANE DO ROZDZIAŁU 4 (OCENA SKUTECZNOŚCI BADAŃ PRZESIEWOWYCH)

A.2.1. METODYKA DO PRZEGLĄDU OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

RYSUNEK 2. SCHEMAT PRISMA DLA PRZESZUKANIA OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

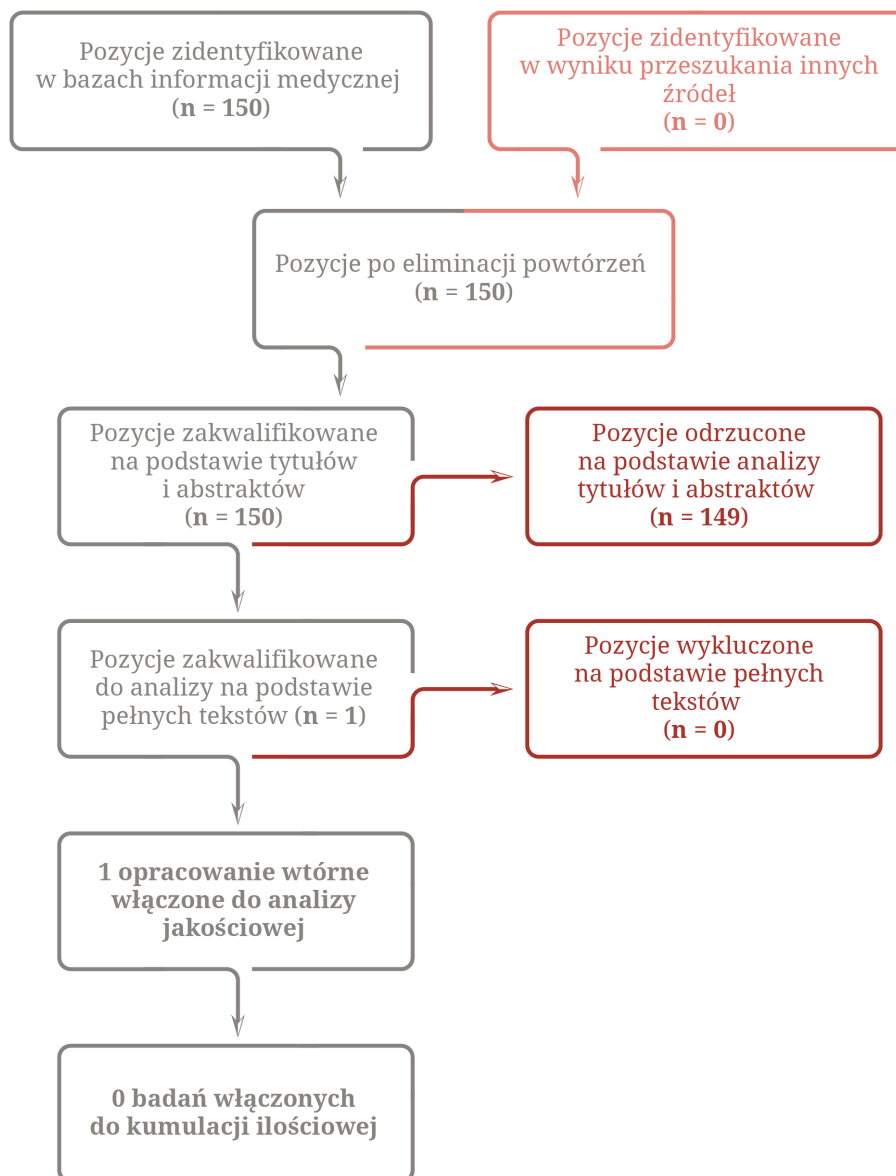


TABELA 11. KRYTERIA WŁĄCZENIA DO PRZEGLĄDU CADTH 2017 [3]

OBSZAR	DEFINICJA
Populacja	Bezobjawowe dorosłe osoby w wieku 18 lat i więcej z nieznanym poziomem enzymów wątrobowych ^a
Interwencja	Badania przesiewowe w kierunku wykrywania zakażenia HCV
Komparator	Brak badań przesiewowych
Punkty końcowe	<p>» długoterminowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◊ śmiertelność z powodu zakażenia HCV ◊ zachorowalność z powodu zakażenia HCV (w tym wyrównana i niewyrównana marskość wątroby) ◊ rozwój raka wątrobowokomórkowego ◊ konieczność przeszczepu wątroby ◊ jakość życia <p>» pośrednie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◊ transmisja HCV ◊ odpowiedź wirusologiczna ◊ zmiana zachowania wpływająca na poprawę zdrowia ◊ zmiany histologiczne
Metodyka	Badania randomizowane i nierandomizowane z grupą kontrolną lub badania modelowania progresji choroby ^b
Inne	<p>» badania przeprowadzone w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej (<i>primary care</i>) lub w innych placówkach generalizowanych jako placówki podstawowej opieki zdrowotnej, lub inne placówki, w których badania przesiewowe są powszechnie wykonywane (oddziały ratunkowe, placówki pilnej opieki zdrowotnej)</p> <p>» język angielski lub francuski</p> <p>» badania opublikowane w latach 2000–2016</p>

a) Kryterium wykluczenia stanowiły badania przeprowadzone na kobietach w ciąży, osobach po przeszczepie, zakażonych HIV, hemodializowanych lub narażonych zawodowo na zakażenie HCV.

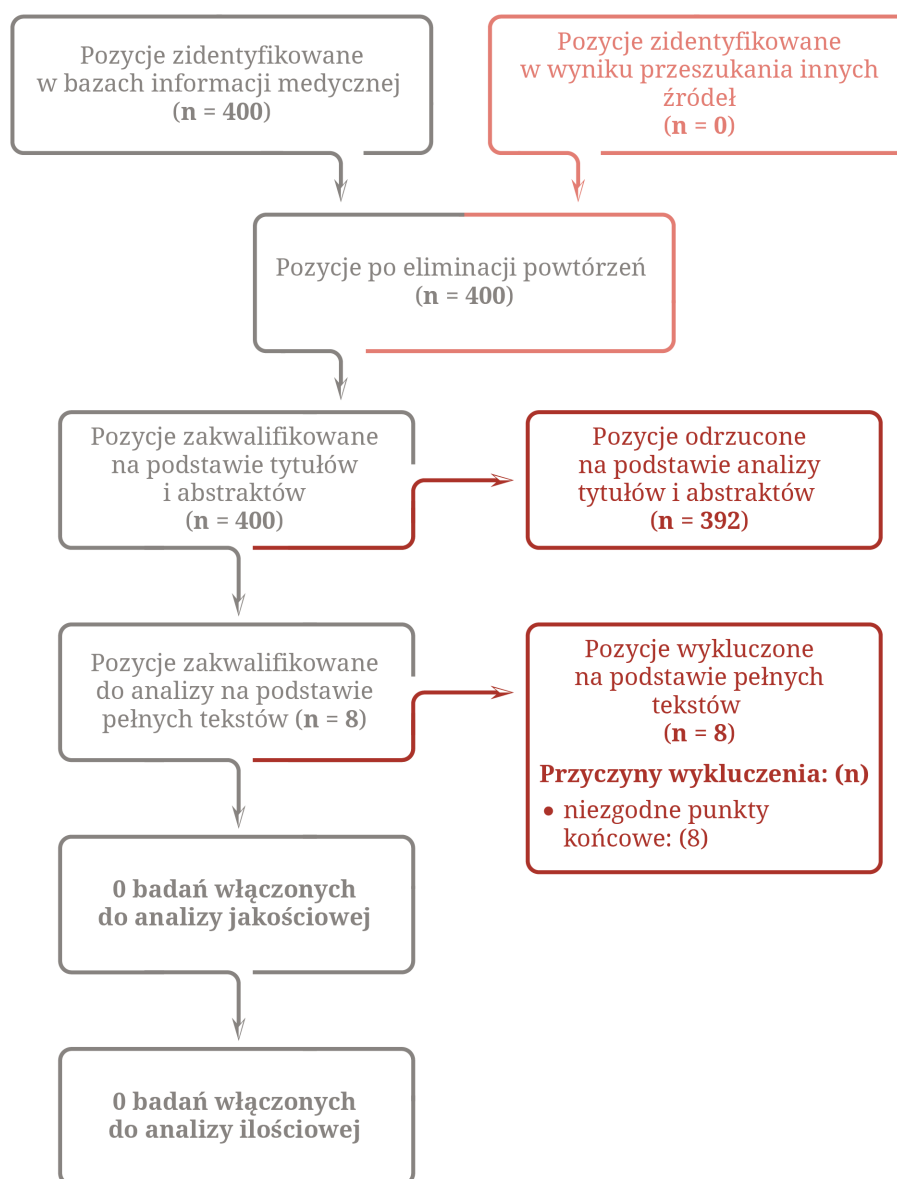
b) Definiowane jako badania z autonomicznym modelem progresji choroby, opracowanym niezależnie w ramach modelu ekonomicznego lub analizy efektywności kosztowej.

A.2.2. METODYKA DO PRZESZUKANIA AKTUALIZACYJNEGO

TABELA 12. STRATEGIA WYSZUKIWANIA AKTUALIZACYJNEGO PRZEGLĄDU CADTH 2017 W BAZIE MEDLINE (PRZEZ PUBMED)

LP.	SŁOWA KLUCZOWE / ZAPYTANIE	WYNIK
1.	HCV OR „hepatitis c”	92 149
2.	screening	4 511 362
3.	effectiveness OR efficacy	1 104 700
4.	#1 AND #2 AND #3	1568
5.	((((„2016/03/01”[Date - Publication] : „3000”[Date - Publication]))) OR („2016/03/01”[Date - Entrez] : „3000”[Date - Entrez])))	3 766 729
6.	#4 AND #5	400
Data przeszukania: 27 marca 2019 r.		

RYSUNEK 3. SCHEMAT PRISMA DLA AKTUALIZACJI PRZEGLĄDU CADTH 2017



A.3. DODATKOWE DANE DO ROZDZIAŁU 5 (PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ)

A.3.1. METODYKA DO PRZEGLĄDU WYTYCZNYCH PRAKTYKI KLINICZNEJ

TABELA 13. PODSUMOWANIE PROCESU WYSZUKIWANIA WYTYCZNYCH

BAZA	LINK	DATA PRZESZUKANIA	SŁOWA KLUCZOWE
Infectious Diseases Society of America	https://www.idsociety.org/public-health/hepatitis-c/hcv-hepatitis-c-virus/	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
NICE	https://www.nice.org.uk/guidance	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	https://www.sign.ac.uk/	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
National guideline Clearinghouse	https://www.ngc.gov	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-i-n.net/	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines	http://www.gacguidelines.ca	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)	http://www.icsi.org/knowledge/	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
New Zealand Guidelines Group	http://www.health.govt.nz	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
Canadian Agency for Drugs and Technology in Health	http://www.cadth.ca/	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)	https://search.uspreventiveservicestaskforce.org/search?q=HCV&entqr=0&output=xml_no_dtd&proxystylesheet=USPSTF_frontend&client=USPSTF_frontend&site=USPSTF_Collection&x=0&y=0	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
AASLD	https://www.aasld.org/ , HCVguidelines.org	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
ECDC	https://ecdc.europa.eu/en/home	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
EASL	https://easl.eu/	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
Australasian Society for Infectious Diseases	https://www.asid.net.au/	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
WHO	https://www.who.int/	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations
MEDLINE	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/	10.04.2019	HCV AND guidelines OR recommendations

Przeszukania aktualizacyjnego dokonano w dniu 24 września 2019 r.

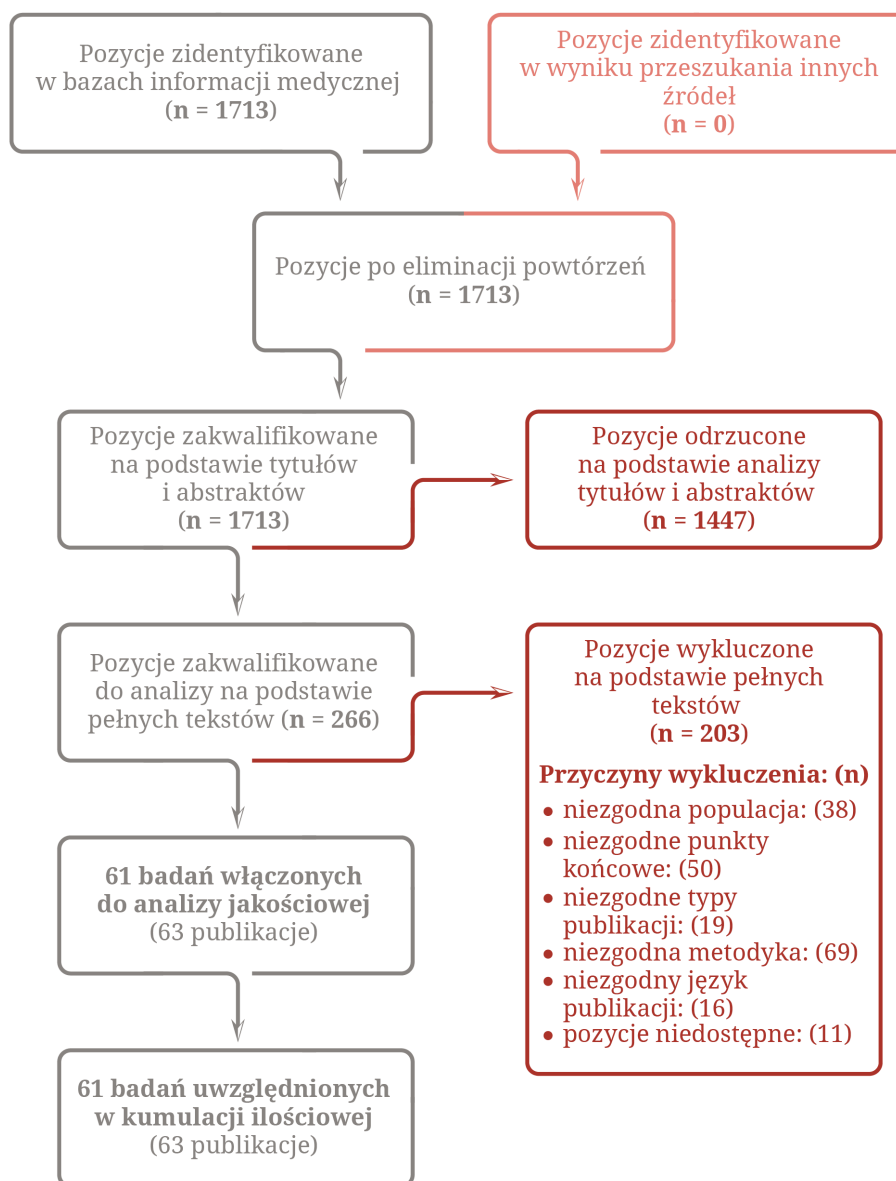
A.4. DODATKOWE DANE DO ROZDZIAŁU 6 (ROLA LEKARZA POZ W WYKRYWANIU ZAKAŻENIA HCV)

A.4.1. METODYKA DO PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

TABELA 14. STRATEGIA WYSZUKIWANIA

LP.	SŁOWA KLUCZOWE / ZAPYTANIE	WYNIK
1.	primary AND (care OR healthcare)	357 452
2.	(general OR family OR local) AND (practitioner* OR practice* OR doctor* OR physician*)	422 298
3.	#1 OR #2	708 564
4.	HCV OR "hepatitis C"	91 853
5.	screening OR diagnosis OR diagnostic OR campaign* OR program* OR detection)	11 103 950
6.	#4 AND #5	46 548
7.	#3 AND #6	1713
Data przeszukania: 8 kwietnia 2019 r.		

RYSUNEK 4. SCHEMAT PRISMA



A.4.2. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH

TABELA 15. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO DOTYCZĄCEGO WYKRYWANIA ZAKAZENIA HCV W POZ

NAZWA BADAŃ	DOSTĘPNE GRUPY RYZYKA	KRAJ	DATA BADAŃ	TYP BADAŃ	KIERUNEK BADAŃ	LICZBA OSRODKÓW	SPONSOR	Populacja ogólna	
								RCT	P
Aim-Eusebi 2018 [77]	NIE	Francja	2014	RCT	P	W	bd		
Defosse 2008 [78]	TAK	Francja	1997-2003	CS	nd	W	French Ministry of Health		
Massart 2006 [79]	TAK	Francja	1996-2002	O	P	W	Convention INVS-INSERM 04-S-NIA 10.01		
Monnet 2006 [80]	NIE	Francja	1994-2001	O	R	W	French National Agency for AIDS		
Pradat 2001 [81]	TAK	Francja	1997	O	P	W	French Health Insurance Found		
Slavenburg 2008 [82]	NIE	Holandia	2006	CS	nd	W	Roche Nederland BV, Woerden the Netherlands		
O'Kelly 2016 [83]	NIE	Irlandia	2014-2015	O	P	W	brak sponsora zewnętrznego		
Toimane 2011 [84]	NIE	Łotwa	2008	O	P	W	Roche Academy of Latvia		
Wolfgram 2015 [85, 86]	TAK	Niemcy	2012-2013	O	P	W	Gilead / Janssen		
KIK35 [87, 88]	TAK	Polska	2012-2016	CS	nd	W	KIK35/ Swiss Contribution		
Anderson 2009 [89]	TAK	Szkocja	2003-2004	O	P	W	Schering Plough		
McLeod 2014 [67]	NIE	Szkocja	1999-2011	O	R	W	bd		
Brant 2008 [90]	TAK	UK	2002-2006	CS	nd	W	English Department of Health		
Coupland 2006 [91]	NIE	UK	2000-2002	CS	nd	W	Nottingham and Derby Research Alliance		
King 1997 [92]	TAK	UK	1988-1989	O	P	W	Lambeth Community of Refugees from Vietnam, Merck Sharpe & Dohme Limited, Schering Plough Limited		
Munang 2019 [93]	NIE	UK	2013-2016	O	P	W	Abbot Molecular		
Almario 2012 [94]	TAK	USA	2004-2005	O	P	W	Roche		
Drainoni 2012 [95]	TAK	USA	2008-2009	CS	nd	W	Agency of Health Care Research and Quality (AHRQ) and the Centers for Disease Control Prevention via the AHRQ Accelerating Change and Transformation in Organizations and Networks (ACTION) HHS2902006000012 T0#4		
McGinn 2008 [96]	NIE	USA	2002-2003	O	P	J	bd		
Nguyen 2005 [97]	NIE	USA	bd	CS	nd	J	Schering-Plough Corp, Kenilworth, NJ		
Shehab 2003 [98]	NIE	USA	1998-1999	O	R	W	bd		
Smith 2014 [99]	TAK	USA	2005-2011	CS	nd	W	CDC		
Andriulli 2018 [100]	TAK	Włochy	2014-2015	O	P	W	Bristol Meyer Squibb		
Montella 2005 [101]	NIE	Włochy	2000-2002	CS	nd	W	Ministero della Salute Ricerca Finalizzata 2001 INMI : L. Spallanzani IRCCS Rome Italy and from : Campagna di San Paolo, Naples		

TABELA 15. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO DOTYCZĄCEGO WYKRYWANIA ZAKAŻENIA HCV W POZ (C.D.)

NAZWA BADANIA	DOSTĘPNE GRUPY RYZYKA	KRAJ	DATA BADANIA	TYP BADANIA	KIERUNEK BADANIA	LICZBA OŚRODKÓW	SPONSOR
Sangiorgi 2017 [102]	NIE	Włochy	2009-2015	O	R	W	bd
Sahajian 2007 [103]	TAK	Francja	2003-2004	O	P	W	Caisse Nationale d'Assurance Maladie and Direction Regionale de l'Action Sanitaire et Sociale Rhone-Alpes
El-Kamary 2003 [104]	NIE	USA	2000-2002	CS	nd	J	Health Resources and Services Administration Bureau of Health Professions, Thomas Wilson Sanitarium for Children, Johns Hopkins University School of Medicine General Research Center NIH/ National Center for Research Resources grant M01-RR00052
Populacja ogólna z jakimikolwiek czynnikami ryzyka							
Josset 2004 [105]	NIE	Francja	1997	CS	nd	W	bd
Lionis 2000 [106]	TAK	Grecja	1996-1997	O	P	W	Virology /Anti-inflammatory Division of Schering-Plough in Greece
Datta 2014 [107]	TAK	UK	2012-2013	O	R	W	University of Bristol / Severn Deanery
Zuniga 2006 [108]	TAK	USA	2001-2003	O	R	J	bd
HIV(+)							
Ambrose 2017 [109]	-	USA	2013-2014	CS	nd	J	University of California San Francisco School of Nursing Clinical Nursing Research, National Institute of Nursing Research T32 NR07081
Chen 2016 [110]	-	USA	2011-2013	O	R	J	bd
Freiman 2014 [111]	-	USA	2000-2011	O	R	W	National Institute of Drug Abuse (R01DA031059), National Institute of Allergy and Infectious Disease (P30AI027767 and R24AI067039) and National Institute of Mental Health (K23MH099941)
Kohorta urodzona w latach 1945-1965							
Heil 2018 [112]	-	Holandia	2014-2015	O	P	W	National Institute for Public Health and Environment [0037-2014], Abbvie Inc. [A14-989]
Cook 2016 [113]	-	USA	2010-2013	O	R	W	Nova Southeastern University Health Professions Research
Federman 2017 [114]	-	USA	2013-2014	RCT	P	W	CDC Foundation
Geboy 2016 [115]	-	USA	2012-2013	O	P	J	CDC
Goel 2017 [116]	-	USA	2013-2015	O	P	W	Gilead, INC through the FOCUS grant
Golden 2017 [117]	-	USA	2011-2015	O	P	W	Washington State Department of Health
Kim 2018 [118]	-	USA	2014-2016	O	R	W	National Institutes of Health K24AA022523
Konerman 2017 [119]	-	USA	bd	O	P	W	Bristol-Myers Squibb, Gilead, National Institutes of Health T32DK062708, AASLD Advanced/Transplant Hepatology Fellowship (MAK)

TABELA 15. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO DOTYCZĄCEGO WYKRYWANIA ZAKAŻENIA HCV W POZ (C.D.)

NAZWA BADANIA	DOSTĘPNE GRUPY RYZYKA	KRAJ	DATA BADANIA	TYP BADANIA	KIERUNEK BADANIA	LICZBA OŚRODKÓW	SPONSOR
MacLean 2018 [120]	-	USA	2000-2016	O	R	W	bd
Madhani 2017 [121]	-	USA	2015-2016	O	RIP	J	bd
Miller 2016 [122]	-	USA	2012-2013	O	P	J	bd
Sidlow 2015 [123]	-	USA	2014	O	R	W	bd
Wong 2017 [124]	-	USA	2015-2016	O	RIP	W	brak sponsora zewnętrznego
Yartel 2017 [125]	-	USA	2012-2014	RCT	P	W	CDC Foundation
Osoby stosujące substancje odurzające (ogółem)							
Denis 2000 [126]	-	Belgia	1995-1998	O	P	W	bd
Bregenzer 2017 [127]	-	Szwajcaria	2013-2015	CS	nd	W	Cantonal Hospital Aarau
Pelet 2007 [128]	-	Szwajcaria	2001	CS	nd	W	Swiss Federal Office of Public Health
Senn 2009 [129]	-	Szwajcaria	2002-2008	O	R	J	bd
Carey 2016 [130]	-	USA	2003-2013	O	R	J	National Institute of Drug Abuse - R25-DA13582, R01DA031059, K23DA027367
Osoby stosujące substancje odurzające (dożylnie)							
Cullen 2003 [131]	-	Irlandia	1999	O	R	W	Eastern Regional Health Authority, HIV in Primary Care Research Unit at the Department of General Practice University College Dublin, Ireland
Cullen 2005 [132]	-	Irlandia	2002	CS	nd	J	bd
Cullen 2006 [133]	-	Irlandia	bd	RCT	P	W	Health Research Board of Ireland through its Research Project Grant scheme (RP08/2001)
Cullen 2011 [134]	-	Szkocja	2007	O	P	W	Scottish Government, Schering Plough Corporation Greater Glasgow and Clyde Research and Development Directorate
Peat 2000 [135]	-	UK	1999-2000	O	P	J	bd
Podjęcie choroby wątroby							
Vranckx 1992 [136]	-	Belgia	1982-1984	O	P	W	bd
Podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych							
Arnold 2011 [137]	-	UK	2005-2008	O	P	W	National Institute for Health Research - Health Technology Assessment (HTA) Programme, EPSRC Multidisciplinary Assessment of Technology Centre for Healthcare (MATCH) programme (EPSRC Grant GR/S29874/01)
Salazar 1996 [138]	-	USA	1992-1993	O	R	J	bd

CS – badanie przekrojowe (cross-sectional);

J – badanie jednoosrodkowe;

O – badanie obserwacyjne;

P – kierunek prospektywny;

R – kierunek retrospektywny;

RCT – badanie randomizowane (randomized controlled trial);

W – badanie wieloosrodkowe

A.4.3. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI

TABELA 16. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO DLA ROLI LEKARZA POZ W WYKRYWANIU HCV

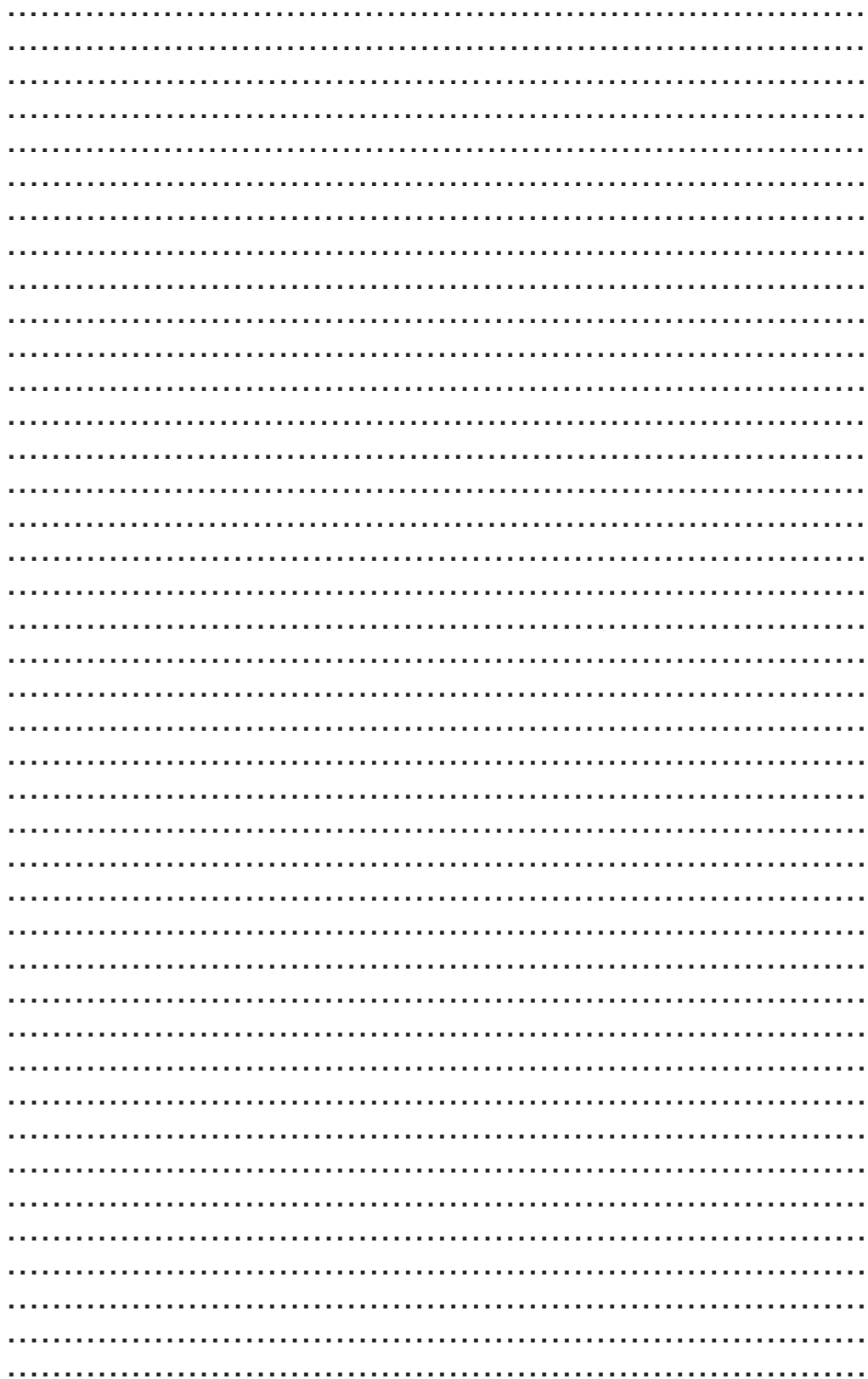
POPULACJA	LICZBA BADAN	n	N	ŚREDNIA %	DOLNY ZAKRES	GÓRNY ZAKRES	DOLNY 95% CI	GÓRNY 95% CI
Odszetek pacjentów testowanych w POZ								
Ogólna	5	18846	219657	8,58%	6,66%	27,79%	8,46%	8,70%
Ogólna z jakimkolwiek czynnikiem ryzyka	2	2989	9165	32,61%	18,96%	42,13%	31,65%	33,57%
HIV(+)	3	17207	19130	89,95%	54,75%	93,63%	89,52%	90,37%
Kohorta urodzona w latach 1945-1965	9	89310	277711	32,16%	8,28%	99,68%	31,99%	32,33%
Osoby stosujące substancje odurzające	ogółem	2506	6352	39,45%	24,88%	93,27%	38,25%	40,65%
	dożylnie	1679	5200	32,29%	24,88%	50,79%	31,02%	33,56%
	donosowo	1	134	53,17%	-	-	-	-
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	2	4755	12816	37,10%	36,73%	56,61%	36,27%	37,94%
Transfuzja krwi (przed 1992 r.)	2	73	122	59,84%	7,14%	66,67%	51,14%	68,54%
Więźniowie	2	123	257	47,86%	9,30%	55,61%	41,75%	53,97%
Podejrzenie choroby wątroby	1	56	115	48,70%	-	-	-	-
Odszetek pacjentów z wynikiem HCV(+) / anty-HCV (+)								
Ogólna	23	15586	306733	5,08%	0,10%	12,82%	5,00%	5,16%
Ogólna z jakimkolwiek czynnikiem ryzyka	5	930	12265	7,58%	2,65%	43,14%	7,11%	8,05%
Podejrzenie choroby wątroby	3	240	1716	13,99%	8,40%	26,79%	12,34%	15,63%
HIV(+)	5	2753	18075	15,23%	0,00%	23,23%	14,71%	15,75%
Kohorta urodzona w latach 1945-1965	12	7085	98035	7,23%	0,20%	13,84%	7,06%	7,39%
Osoby stosujące substancje odurzające	ogółem	3097	6841	45,27%	9,30%	88,00%	44,09%	46,45%
	dożylnie	2380	5111	46,57%	22,79%	88,00%	45,20%	47,93%
	donosowo	2	25	177	14,12%	9,30%	15,67%	8,99%
Transfuzja krwi (przed 1992 r.)	5	76	1849	4,11%	2,67%	10,20%	3,21%	5,02%
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	5	810	8886	9,12%	0,32%	58,33%	8,52%	9,71%
Więźniowie	1	13	119	10,92%	-	-	-	-

TABELA 16. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO DLA ROLI LEKARZA POZ W WYKRYWANIU HCV (C.D.)

POPULACJA	LICZBA BADAŃ	n	N	ŚREDNIA %	DOLNY ZAKRES	GÓRNY ZAKRES	DOLNY 95% CI	GÓRNY 95% CI
Odsetek pacjentów z wynikiem anti-HCV(+)								
Ogólna	20	15115	298677	5,06%	0,10%	12,82%	4,98%	5,14%
Ogólna z jakimkolwiek czynnikiem ryzyka	3	314	7786	4,03%	2,65%	6,73%	3,60%	4,47%
Podjężnienie choroby wątroby	2	26	187	13,90%	8,40%	26,79%	8,94%	18,86%
HIV(+)	3	175	1918	9,12%	0,00%	17,34%	7,84%	10,41%
Kohorta urodzona w latach 1945-1965	11	7084	97986	7,23%	0,20%	13,84%	7,07%	7,39%
ogółem	15	2180	4731	46,08%	9,30%	82,35%	44,66%	47,50%
Osoby stosujące substancje odurzające	13	1816	3597	50,49%	34,29%	82,35%	48,85%	52,12%
donosowo	2	25	177	14,12%	9,30%	15,67%	8,99%	19,26%
Transfuzja krwi (przed 1992 r.)	5	76	1849	4,11%	2,67%	10,20%	3,21%	5,02%
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	5	810	8886	9,12%	0,32%	58,33%	8,52%	9,71%
Więźniowie	1	13	119	10,92%	-	-	-	-
Odsetek pacjentów z wynikiem HCV-RNA (+)								
Ogólna	8	444	61206	0,73%	0,09%	7,69%	0,66%	0,79%
Ogólna z jakimkolwiek czynnikiem ryzyka	1	103	2263	4,55%	-	-	-	-
Podjężnienie choroby wątroby	1	16	69	23,19%	-	-	-	-
Kohorta urodzona w latach 1945-1965	8	4375	79287	5,52%	0,00%	10,59%	5,36%	5,68%
ogółem	7	462	1751	26,38%	8,20%	41,67%	24,32%	28,45%
Osoby stosujące substancje odurzające	3	93	298	31,21%	8,20%	41,67%	25,95%	36,47%
donosowo	1	44	324	13,58%	-	-	-	-
Transfuzja krwi (przed 1992 r.)	2	35	1545	2,27%	1,45%	4,81%	1,52%	3,01%

TABELA 16. SZCZEGÓŁOWE WYNIKI PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO DLA ROLI LEKARZA POZ W WYKRYWANIU HCV (C.D.)

POPULACJA	LICZBA BADAN	n	N	ŚREDNIA %	DOLNY ZAKRES	GÓRNY ZAKRES	DOLNY 95% CI	GÓRNY 95% CI
Odsetek pacjentów skierowanych do specjalisty								
Osoby stosujące substancje odurzające	3	87	210	41,43%	18,18%	50,00%	34,77%	48,09%
Kohorta urodzona w latach 1945-1965	3	253	526	48,10%	29,78%	60,70%	43,83%	52,37%
Odsetek pacjentów, którzy odbyli wizytę u specjalisty								
Osoby stosujące substancje odurzające	2	68	188	36,17%	29,73%	40,35%	29,30%	43,04%
Kohorta urodzona w latach 1945-1965	4	273	625	43,68%	25,84%	59,70%	39,79%	47,57%
Odsetek pacjentów leczonych								
Ogólna	5	1674	7833	21,37%	12,28%	29,55%	20,46%	22,28%
Kohorta urodzona w latach 1945-1965	4	808	5297	15,25%	14,14%	100,00%	14,29%	16,22%
Osoby stosujące substancje odurzające	4	28	578	4,84%	1,50%	20,83%	3,09%	6,59%
dożylnie	2	13	196	6,63%	5,26%	8,54%	3,15%	10,12%
Odsetek pacjentów z SVR								
Kohorta urodzona w latach 1945-1965	3	648	796	81,41%	35,71%	83,20%	78,70%	84,11%
Osoby stosujące substancje odurzające	1	2	4	50,00%	-	-	-	-



**Central and Eastern European Society
of Technology Assessment in Health Care
(CEESTAHC)**

ul. Starowińska 17/3
31-038 Kraków

ceestahc.org