

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

NÁRODNÍ STANDARDNÍ VYŠETŘOVACÍ POSTUP

NSVP_V_2

-

Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)

Zpracováno podle/Processed according to document

Public Health England. (2017). Screening for hepatitis C infection. UK Standards for Microbiology Investigations. V 5 Issue 7. <https://www.gov.uk/uk-standards-formicrobiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>

Public Health England. (2014). Vertical and Perinatal Transmission of Hepatitis C. UK Standards for Microbiology Investigations. V 8 Issue 2. <https://www.gov.uk/ukstandards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 1/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP

Vypracoval	Kontroloval	Schválil
MUDr. Josef Scharfen		

Rozdělovník

Výtisk č.	Umístění	Odpovědná osoba	Podpis
1	Elektronická forma – WEB SLM ČLS JEP	Doc. MUDr. Pavel Čermák, CSc.	

Revize

Číslo revize	Datum revize	Odpovědná osoba	Podpis
1			
2			
3			
4			
5			

Schvalovací proces

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 2/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	----------------------------

Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP		NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

Číslo revize	Datum revize	Postup	Odpovědná osoba	Připomínky
1	6.3.2018	Seminář SLM	Scharfen, J.	scharfenjosef@gmail.com
2		Web SLM ČLS JEP	Scharfen, J.	
3		Platné od		
4				
5				

Rozsah a účel Národních standardních vyšetřovacích postupů (NSVP)

Uživatelé NSVP v klinické mikrobiologii

NSVP jsou určeny především klinickým mikrobiologům na pracovištích klinické mikrobiologie. Zároveň poskytují klinikům informace o dostupných vyšetřeních a o standardu služeb pracovišť klinické mikrobiologie, které by měli očekávat v souvislosti s vyšetřeními mikrobiálních infekcí u svých pacientů. NSVP by rovněž měly usnadnit komplexní výběr vyšetření v rámci klinické diferenciální diagnostiky. Dokumenty rovněž poskytují informaci o vhodnosti a standardu mikrobiologických vyšetření pro management zdravotnických zařízení a pro plátce zdravotní péče. Informace obsažené v NSVP jsou rovněž podkladem pro expertní posuzovatele akreditačních orgánů.

Skladba NSVP

České NSVP (nikoli výlučně) byly zpracovány podle britských standardů pro mikrobiologická vyšetření vydaných Public Health England. UK Standards for Microbiology Investigations.

<https://www.gov.uk/uk-standards-formicrobiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>. Text byl přepracován a doplněn podle místních zvyklostí. Dokumenty představují soubor doporučených algoritmů a postupů, které pokrývají všechny fáze vyšetřovacího procesu v klinické mikrobiologii od procesů před vyšetřením (klinické syndromy, preanalytická fáze), přes procesy při vyšetření (analytická fáze) a procesy po vyšetření (postanalytická fáze, interpretace výsledků a vydávání výsledků).

Nedílnou součástí všech NSVP v ČR je klinická preambule, která je vzorem a požadovanou strukturální součástí lokálně připravovaných SOP, protože umožňuje klinicko-mikrobiologickou diferenciální diagnostiku vycházející ze znalostí hostitele (klinického obrazu syndromů a symptomů, ze znalostí konkrétních informací z anamnézy a chorobopisu pacienta, a dále ze znalostí parazita (vlastností mikroorganismu).

Syndromové algoritmy s poznámkami obsahují detailnější informace sloužící k vyšetření specifických onemocnění a infekcí. Poznámky k algoritmům zasazují informace do klinického kontextu, poskytují

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 3/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

podklady pro klinickou a klinikomikrobiologickou diferenciální diagnostiku a specifikují vhodná vyšetření pro dané klinické souvislosti. Poznámky ke kontrole kvality popisují laboratorní procesy mající vztah ke kvalitě, zejména k validaci vyšetření. Nedílnou součástí všech typů kontrol je národní externí kontrola EHK, kterou provádí Akreditované pracoviště Státního zdravotního ústavu v Praze. Konfirmační vyšetření u virů hepatitidy provádí NRL pro hepatitidy Státního zdravotního ústavu v Praze (SZÚ). Standardizace diagnostického procesu s použitím NSVP pomáhá k zajištění srovnatelnosti vyšetřovacích strategií v různých laboratořích v ČR a je zdrojem informací pro vytváření lokálních SOP s odpovídající strukturou a obsahem pro účely akreditace.

Spolupráce na tvorbě NSVP

NSVP jsou připravovány pověřenými členy společnosti a pracovními skupinami Společnosti pro lékařskou mikrobiologii České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (SLM ČLS JEP) a jsou garantovány a oponovány mikrobiologickými společnostmi SLM ČLS JEP a Společností pro epidemiologii a mikrobiologii ČLS JEP (SEM ČLS JEP). Na přípravě se dále podílí Pracovní skupina pro Správnou laboratorní práci (PS SLP), případně další pracovní skupiny v oboru lékařské mikrobiologie. Platné dokumenty jsou označeny logem mikrobiologických společností. Pověření jednotlivci ani pracovní skupiny nemohou plně reprezentovat názor odborných společností, slouží však jako kanál zabezpečující oboustranný komunikační tok pro oznamování a dialog při připomínkování NSVP. NSVP jsou připravovány, připomínkovány a revidovány v procesu, který je popsán v dokumentu http://www.splm.cz/dokumenty/NSVP2_zasady.pdf a v připravovaném [NSVP_Q_5 Zásady tvorby Národních standardních vyšetřovacích postupů v klinické mikrobiologii a \(NSVP\)](#), umístěném na stránkách SLM ČLS JEP <http://www.splm.cz/narodni-standardy>.

Poznámka

Poznámka: V NSVP-V-2 byly sloučeny 2 Standardní mikrobiologická vyšetření (SMI) V5 a V8.

Úvod

Virus hepatitidy C (HCV) je virus čeledi Flaviviridae a rodu Hepacivirus a přenáší se krví podobně jako HBV a HIV.). Je to jednovláknový, obalený RNA virus s pozitivní polaritou, jehož genom se skládá přibližně z 9600 bází. Podle WHO je celosvětově nakaženo virem hepatitidy C více než 185 miliónů lidí (3% světové populace), z nichž každý rok zemře 700 000 lidí. Ve Spojeném království žije podle odhadu 214 000 lidí s chronickou hepatitidou C. Dále se odhaduje, že celosvětově je 10 miliónů lidí nakaženo současně virem hepatitidy C a HIV, což se dává do souvislosti s rizikovou skupinou mužů majících sex s muži, u nichž hrají roli v přenosu infekce zejména rizikové traumatizující sexuální praktiky a užívání drog. Vzhledem k tomu, že účinná léčba významně zlepšuje prognózu pacientů, mohou programy, které se zaměřují na včasnou

detekci infekce zabránit vývoji závažných chronických stavů, zlepšit zdraví, předcházet přenosu a šíření viru a tím tak šetřit prostředky.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 4/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

WHO stanovila cíl, že mortalita v souvislosti s HCV by měla být snížena o 10% do roku 2020 a o 65% do roku 2030. K eliminaci HCV se užívají nové přímo působící antivirové léky, jejichž dostupnost se stále více zvyšuje.

HCV infikuje játra, k přenosu HCV dochází hlavně kontaktem s krví a krevními deriváty. Hlavními rizikovými faktory pro získání infekce jsou užití kontaminované krve a krevních produktů (nebo úraz spojený s kontaminovanou krví nebo krevními produkty), použití kontaminovaných jehel nebo stříkaček a nedostatečně sterilizovaných zdravotnických nástrojů. Nejčastější cesty přenosu se liší v rozvinutých zemích a v rozvojových oblastech.

Ve vyspělém světě je od doby zavedení testování krve a krevních derivátů na HCV základním způsobem přenosu rekreační užívání injekčních drog. V Evropě je běžná infekce HCV u uživatelů injekčních drog. Pokud užívají drogy dva roky, je prevalence protilátek anti-HCV 10%, u těch, co užívají 15 let, je prevalence protilátek anti-HCV 70%.

V rozvojových zemích, kde je zásobování sterilními zdravotnickými prostředky nedostatečné nebo zcela chybějící, i běžné lékařské výkony a injekční aplikace mohou znamenat vysoké kumulativní celoživotní riziko pro získání infekce HCV.

Méně časté způsoby přenosu infekce jsou tetování a piercing, pracovní, perinatální nebo sexuální expozice. Ve Spojeném království je prevalence HCV infekce vyšší u lidí, kteří dostávali krevní převody, byli jim aplikovány krevní deriváty nebo prodělali tkáňovou nebo orgánovou transplantaci před zavedením testování v roce 1992. Týká se i hemodialyzovaných.

Akutní HCV infekce je často asymptomatická (85-90% případů, *inaparentní průběh*) a proto je zřídka diagnostikována. Symptomy, pokud se vůbec objeví, zahrnují: žloutenku, nevolnost, malátnost; fulminantní hepatitida je extrémně vzácná. Po 4-6 měsících od počáteční infekce je již spontánní eliminace viru velmi vzácná, a proto, pokud je HCV RNA detekovatelná po dobu více jak šesti měsíců, je to považováno za chronickou infekci. Konečné projevy chronické HCV infekce v podobě end-stage jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu se mohou rozvinout za méně než dvacet let ale i za více než třicet let od počáteční infekce. Koinfekce s HIV urychluje progresi nemoci, protože HCV se chová jako oportunní infekce. U těchto nemocných dochází daleko častěji a rychleji k jaterní cirhóze a k rozvoji hepatocelulárnímu karcinomu. Koinfekce s virem hepatitidy B vede v synergickou progresi obou nemocí. Nadměrné užívání alkoholu rovněž urychluje progresi chronické hepatitidy C směrem k end-stage jaterní cirhóze a hepatocelulárnímu karcinomu. Často je nutná transplantace jater vzhledem k doprovodnému jaternímu selhání, avšak u 25% pacientů dochází k progresi do jaterní cirhózy do pěti let po transplantaci.

Inkubační doba je 7-8 týdnů.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 5/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováno od: 8. 3. 2018	

Odolnost viru:

Je inaktivován tukovými rozpouštědly a detergenty, UV zářením i beta-propiolaktonem. Formaldehyd inaktivuje HCV při 37 st. C po dvou hodinách. Je velmi termorezistentní, snese teplotu 60st. C po dobu 10 hodin a teplotu 100 st. C po dobu dvou minut.

Reinfekce HCV je definována jako znovuobjevení RNA viru HCV nejméně šest měsíců po dosažení eliminace viru. Dále je nutné potvrzení, že infekce je způsobena jiným genotypem HCV nebo jiným kmenem viru (což se potvrzuje fylogenetickou analýzou v případě, že genotypy jsou shodné).

Podle guidelines WHO je jednoznačně doporučován screening na HCV u lidí v riziku infekce. s cílem zvýšit míru včasější diagnózy.

Vztah mezi neutralizujícími protilátkami a kontrolou HCV virémie je komplexní vzhledem k enormní genetické variabilitě viru (ta je mnohem vyšší než variabilita viru HIV) obzvláště v oblasti obalového glykoproteinu E2, kam cílí mnoho protilátek. Tato variabilita rovněž vede k tomu, že v každém infikovaném hostiteli HCV existuje jako kvazidruh (t.j. jako směs odlišných virů) a nebo jako skupina úzce příbuzných variantních virů (existují mezi nimi drobné rozdíly v sekvenci nukleotidů). Okno mezi detekcí HCV RNA a detekcí protilátek proti HCV může být měsíce, průměr je šedesát dní.

Existuje šest genotypů viru HCV (1-6) s mnoha subtypy, ačkoliv v nedávné době byl popsán nový genotyp, genotyp 7. Subtypy jsou označeny abecedně v pořadí, v jakém byly objeveny. Genotypy 1, 2 a 3 se vyskytují celosvětově s tím, že existují v jejich relativní prevalenci odchylky v závislosti na geografické lokalizaci. Genotyp 4 převažuje v severní a střední Africe a na Středním Východě, zatímco genotyp 5 je nejspíš omezen jen na jižní Afriku a genotyp 6 jen na Honkong. Ve Spojeném království se nejčastěji vyskytují genotypy 1 a 3. V ČR 1b.

Patogeneze:

In vivo se virus množí v hepatocytech a B-lymfocytech, a to do extrémně vysokých hodnot. RNA dependentní RNA polymeráza nedovede korigovat chyby vznikající při replikaci. To má za následek rychlý vznik kvázidruhu (směs odlišných virů) v infikovaném organismu, což významně znesnadňuje imunitnímu systému se s infekcí vypořádat, proto přechází do chronicity a perzistuje (existující protilátky nemohou neutralizovat již

nově vytvořené varianty). Za poškození jater (zánět a nekroza buněk) zodpovídá imunitní

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 6/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

reakce a tvorba prozánětlivých cytokinů = imunopatologické mechanismy obrany a dále i autoimunitní pochody. Cytopatický účinek viru se uplatňuje málo.

Pouze pětina nakažených jedinců je schopna virovou infekci zlikvidovat. Tato schopnost je dána geneticky a souvisí s přítomností určitých alel systému HLA II. třídy.

Rutiní laboratorní diagnostika infekce je založena na detekci protilátek proti viru serologickými metodami, následuje detekce viru s použitím testů užívajících molekulárně mikrobiologické metody nebo průkaz antigenu, obojí k potvrzení virémie.

Protilátky se tvoří při infekci i po uzdravě. Nevypovídají o klinickém obrazu. Protilátky anti-HCV jsou prokazovány s použitím metody ELISA, enzymové imunoanalýzy EIA, chemiluminiscenční analýzy CLIA (CMIA) nebo imunoblotováním. Byly vytvořeny imunoeseje k detekce protilátek proti široké škále virových proteinů, ze druhé generace (core proteiny a nestrukturální proteiny 3 a 4), ze třetí generace (nestrukturální protein 5) a nyní ze čtvrté generace (kapsidový antigen viru).

Jako konfirmační vyšetření se HCV RNA RT-PCR (NAAT) upřednostňuje před testováním HCV core antigenu. Analýzy pro HCV core antigen jsou méně senzitivní než HCV RNA RT-PCR (NAAT), hranice detekce pro HCV core antigen je ekvivalentní k 500-3000 IU/ml HCV RNA, závisí to na genotypu HCV. Test na HCV core antigen má 100% specificitu a 96-97% senzitivitu, pokud se porovná s HCV RNA RT-PCR (NAAT). Laboratoře by si měly být vědomy, že by mělo být zváženo provedení HCV RNA RT-PCR (NAAT) u pacientů, kteří mají test na HCV core antigen negativní.

Pro některé analýzy v souladu s předpisy Evropské unie (označené CE) je vyžadováno, aby serum nebo plazma pro RT-PCR (NAAT) byly separovány do šesti hodin od odběru krve, což je pro některé laboratoře obtížně dosažitelné. Nicméně (kvalitativně) pozitivní HCV antigen nebo RT-PCR (NAAT), které ukazuje na aktivní infekci, je často dostačující pro stanovení efektivního léčebného režimu. Navíc bývá problematické obdržet další kontrolní vzorek k potvrzení akutní infekce u pacientů, kteří jsou obtížně kontaktovatelní a u těch, u kterých se obtížně provádí odběr krve.

Přítomnost RNA a protilátek anti-HCV nevysvětluje, zda současná infekce je akutní nebo chronická. Trvá však dlouho, než dojde k vytvoření protilátek, proto jsou detekovatelné jen u 50-70% akutní symptomatických infekcí.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 7/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováno od: 8. 3. 2018	

HCV RNA v krvi je dobrý marker replikace viru, a může být detekována již 1-3 týdny po počáteční infekci. Mohou být rovněž použity molekulární metody k odlišení různých HCV genotypů a subtypů, což umožňuje volbu léčebného režimu a odlišení relapsu od reinfekce.

Molekulární metody:

1. kvalitativní - RNA prokázána / neprokázána
2. kvantitativní
 - k monitorování léčby *virostatiky* - na začátku, v průběhu léčby a na konci
 - citlivost 50 kopií/ml = 15 IU/ml
3. stanovení genotypu
 - pro stanovení správné délky léčby (ta dále závisí ještě na virémii)
 - stačí typ, není potřeba subtyp, v ČR 1b - delší léčba

Setrvalá virologická odpověď: negativita po dobu šesti měsíců od ukončení léčby ... eliminace viru. dle jiného zdroje po dobu 12 nebo 24 týdnů - dle terapie, která byla použita.

Postup při poranění infekčním materiálem:

v ČR: anti HCV do 72 hod, za 90 dnů a za 180 dnů (u pacienta jen do 72 hod)
dle SMI: za 6 a za 12 týdnů HCV RNA PCR, za 12 a za 24 týdnů anti-HCV protilátky
Doporučují postupovat podle místních předpisů.

Vertikální a perinatální přenos hepatitidy C:

K přenosu hepatitidy C od matky, která je HCV RNA pozitivní, na dítě dochází ve 3-6% případech. Většina těchto případů vzniká v důsledku perinatálního přenosu, obvykle v průběhu porodu, ačkoliv se odhaduje, že až ve třetině případů k přenosu dochází transplacentárně. Riziko přenosu se zvyšuje 3 - 4x v případě koinfekce s HIV a v případě předčasné ruptury plodových obalů. Přenos při kojení je velmi vzácný.

Pokud u žen přetrvávají rizikové faktory pro hepatitidu C a HCV RNA je negativní, je potřeba zvážit provedení konfirmačního vyšetření HCV RNA RT-PCR během třetího trimestru.

Je nepravděpodobné, že by došlo k přenosu hepatitidy C na dítě, jestliže matka je anti-HCV pozitivní a stabilně HCV RNA negativní. Tyto děti nevyžadují rutinní sledování.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 8/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

Podle tohoto algoritmu by měly být sledovány i děti, jejichž matky se infikovaly během těhotenství a zároveň u nich došlo k eliminaci viru.

V případě dětí narozených matkám užívajícím drogy a v případě, že matka není k dispozici k vyšetření, vyšetříme u dítěte anti-HCV protilátky. Pokud jsou pozitivní, postupuje se podle algoritmu uvedeného dále. Pokud jsou protilátky anti-HCV negativní, je nepravděpodobné, že by se u dítěte jednalo o infekci, jestliže k expozici došlo před více jak šesti měsíci.

U dětí s intermitentní virémií může být výsledek HCV RNA RT-PCR negativní. Proto se doporučuje ve věku 12-18 měsíců provést vyšetření protilátek anti-HCV.

V případě, že v šesti měsících věku je HCV RNA již negativní (ve 2-3 měsících byla pozitivní), znamená to, že se jedná o prodělanou infekci (ve 25% dojde k eliminaci viru) nebo je kolísavá hladina RNA v krvi nebo se jedná o laboratorní chybu.

Předmět NSVP

Typ vzorku

Plná krev s EDTA, plasma EDTA, sérum.

Tato NSVP popisuje screening ze vzorků krve, plazmy a séra na hepatitidu C (HCV) s použitím screeningových vyšetření pomocí enzymové imunoanalýhy (EIA) a konfirmaci výsledků s použitím molekulárně mikrobiologických vyšetření (NAAT), imunoblotových vyšetření a vyšetření HCV core antigenu. Dried Blood Spot (DBS) vzorky se používají stále častěji ve špatně dostupných populacích jako nástroj veřejného zdravotnictví ve vězeňských službách a u injekčních uživatelů drog. DBS vzorky mohou být použity při odběru vzorků plné krve, které jsou testovány s použitím standardních CE značených Anti-HCV EIA a NAAT testů po verifikaci a validaci, které provádějí akreditované testovací laboratoře. Je doporučeno reflexní testování. HCV RNA NAAT prováděných ze stejného vzorku jako původní screeningový test urychluje nasazení léčby HCV a zamezuje ztrátě 20-30% pacientů s pozitivními screeningovými testy, kteří se už nedostaví k odběru druhého vzorku. Reflexní NAAT testování snižuje TAT pro vzorky zasílané do referenčních laboratoří, zlepšuje péči o pacienty a zvyšuje nákladovou efektivitu. Jsou třeba další studie ke zjištění relativní sensitivity a specificity kombinovaných antigen/protilátkových testů. Komerční NAAT nemusí být validovány pro všechny typy shora zmíněných vzorků. Je třeba postupovat podle pokynů výrobce a všechny kity by měly být lokálně před použitím validovány a verifikovány. Pro vyšetřování a řízení expozice zaměstnanců viz PHE a HSE guidelines. Pro testování krví přenášených virů /BBV/ po dialýze mimo místo dialyzačního oddělení (DAFB) viz DH

guidelines. Dále viz směrnice SaBTO pro informaci týkající se screeningu HCV v případě

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 9/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

transfúzí nebo dárcovství orgánů a transplantací. Tato NSVP by se měla užívat ve spojení s dalšími NSVP

Zkratky

Zkratka	Definice
HCV	hepatitis C virus (kompletní infekční virion)
HCV core Ag	hepatitis C core antigen
Anti-HCV	Protilátka proti HCV
BBV	Blood-borne viruses, krví přenášené viry

Definice

Pro všechny testy na antigeny, protilátky a NAAT se používají následující definice:

Během procesu vyšetření:

Reaktivní – Počáteční vnitřní stadium pozitivního výsledku vyžadující confirmaci.

Nereaktivní – počáteční vnitřní stadium negativního výsledku.

Nerozhodný – Výsledek není jasně pozitivní nebo negativní. Požaduje se další vyšetření.

Termín „nerozhodný, dvojsmyslný, nejasný (equivocal)“ se může lišit pro různé platformy (analyzátoři) např. „neurčitý, nejasný (indeterminate)“.

Inhibice – Termín ‘inhibitory (inhibovaný, potlačený)’ se může lišit pro různé platformy, např. ‘invalid (neplatný)’.

Fáze sdělování výsledku

Tyto termíny se používají pro závěrečný nebo předběžný výsledek.

Prokázán – sdělovací fáze confirmovaného reaktivního výsledku.

Neprokázan – sdělovací fáze nereaktivního výsledku.

Nerozhodný – reaktivní výsledek, který nemůže být confirmován.

Inhibice – termín „inhibice“ se může lišit pro různé platformy, někde se uvádí např. neplatný (‘invalid’).

Technické informace /omezení

Omezení NSVP

Omezení uvedená v NSVP jsou založena na důkazech (např. senzitivita a specifita), tam, kde jsou tyto údaje k dispozici, dále na zkušenosti odborníků a pragmatismu s ohledem na dostupné finanční prostředky. Laboratoře musí brát do úvahy místní požadavky a provést dodatečná vyšetření tam, kde je to vhodné. Před zahájením vyšetření by se laboratoře měly ujistit o tom, že všechny používané komerční a in-house testy byly validovány a jsou vhodné k danému účelu.

Odběrové soupravy

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 10/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

SMI/NSVP užívají termín „hermeticky uzavíratelný kontejner s CE značkou“ k označení kontejnerů pro odběr a transport klinických vzorků. Požadavky na odběrové kontejnery jsou popsány v EU in vitro Diagnostic Medical Devices Directive (98/79/EC Annex 1 B 2.1), které stanoví: „Tvar kontejneru musí umožňovat snadnou manipulaci, a tam, kde je to vhodné, maximálně zamezit možné kontaminaci kontejneru nebo úniku materiálu z něj během použití a naopak zabránit kontaminaci vzorku. Výrobní proces musí zohledňovat tyto požadavky“.

Bezpečnost práce ---

Laboratorní postupy, u nichž vzniká aerosol, musejí být prováděny biohazard boxu. Viz platné guidelines na bezpečné zacházení se všemi organismy, popsány v tomto NSVP. Zmíněná guidelines musí být doplněna místními pravidly OBP a řízením rizika.

Doprava, skladování a uskladnění vzorku

Optimální podmínky dopravy a uskladnění

Vzorky by měly být dopraveny do laboratoře a zpracovány co nejdříve. Pokud se zpracování opozdí, dává se přednost před uskladněním v lednici oproti pokojové teplotě. Poznámka: Vzorky pro molekulárně mikrobiologická vyšetření mohou být dlouhodobě skladovány při -20C nebo -70C k minimalizování ztráty RNA. Primární vzorky by měly být uskladněny v časovém intervalu podle místních předpisů.

Spolupráce s hygienickou službou

Hepatitida C je obvykle asymptomatická mnoho let po infekci, proto u mnohých jedinců není rozpoznána a diagnostikována. Pro informaci ve vztahu ke hlášení hygienické službě (nebo jejímu ekvivalentu v podobě kompetentní administrativy) viz str. 19. HCV je v ČR hlášena ze zákona.

Pro zajímavost jsou uvedeny odkazy na dokumenty PHE související s hlášením:

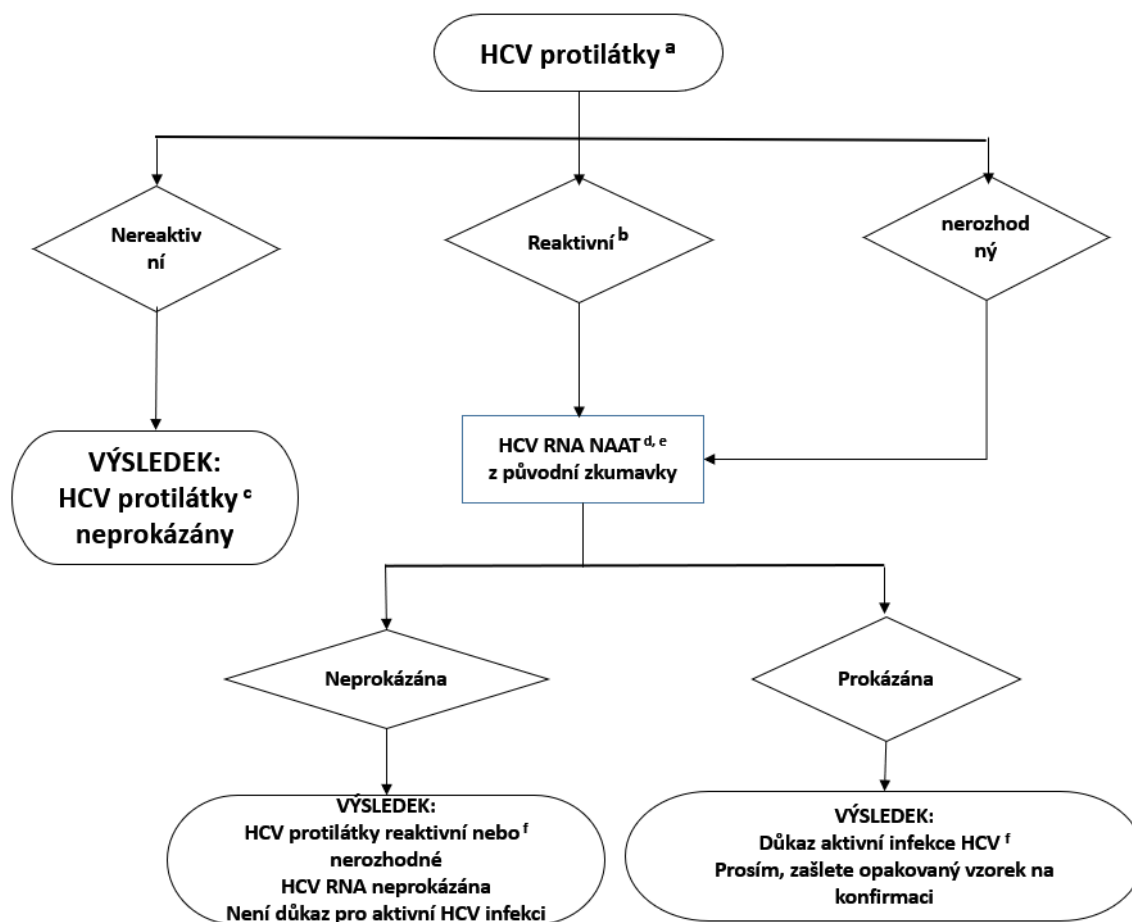
PHE guidance: <https://www.gov.uk/government/collections/hepatitis-c-guidance-data-and-analysis> a

www.gov.uk/government/publications/hepatitis-b-and-c-local-surveillance-standards. Dodatečně ke hlášení nové pozitivní diagnózy hygienické službě by dotyčné laboratoře měly také hlásit nálezy do sentinelových programů surveillance pro HCV. V UK existuje směrnice pro onemocnění zdravotníků hepatitidou C (HCW). Viz <https://www.gov.uk/guidance/bloodborne-viruses-in-healthcare-workers-report-exposures-and-reduce-risks>

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 11/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

**Algoritmus: infekce hepatitidou C pomocí průkazu protilátek proti HCV s
konfirmasi HCV RNA NAAT^{35,49,50}**



**Poznámky k algoritmu ukazujícímu testování protilátek proti HCV potvrzené
molekulárně mikrobiologickou metodou (HCV RNA NAAT)**

a) u imunokompromitovaných pacientů, u nichž může být opožděná protilátková odpověď, silně podezřelé případy akutní HCV anebo při podezření na reinfekci nebo reaktivaci může být indikován alternativní screening pomocí NAAT nebo HCV core antigenu. Je třeba poznamenat, že použití HCV core antigenu nebo vyšetření NAAT se stále více prosazuje na jednotkách renální dialýzy.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 12/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

b) Pokud se konfirmace opozdí a výsledek by mohl mít bezprostřední význam pro léčení pacienta, vydejte předběžný výsledek. Např. ve formě „Počáteční vyšetření na protilátky proti HCV je reaktivní. Vyčkejte na konfirmaci“

c) Při riziku pracovní expozice si vyžádejte opakovaný vzorek ve vhodném intervalu, obvykle p 6 – 12 týdnech, na vyšetření NAAT a po 12 a 24 týdnech vyšetřená protilátek. Většina lidí je NAAT pozitivní 4 týdny po expozici. Řiďte se místními guidelines, co se týče pracovního lékařství.

d) K průkazu HCV RNA lze využít kvalitativní nebo kvantitativní NAAT. Vysokou citlivost vyšetření zajišťuje dodržení doporučeného objemu vzorků; pokud se použije suboptimální objem (možná po naředění) musí to být oznámeno ve výsledku a je třeba vyžadovat opakovaný vzorek. Všechny testy musí obsahovat vhodné kontroly, včetně kontroly inhibice, a musí být dodržena doporučení výrobce. Tam, kde jsou příprava vzorku nebo testy používány jinak, než je uvedeno v návodu („off label“), musí se před prvním použitím provést lokální validace.

e) vyžádejte si druhý vzorek tam, kde je nedostatečný objem vzorku k provedení testu. Typ vzorku, to je EDTA nebo sérum pro opakovaný vzorek podle místních směrnic.

f) Pro interpretaci výsledků používejte interpretační tabulky.

Algoritmus: vyšetření infekce virem hepatitidy C infection pomocí průkazu HCV protilátek s konfirmací průkazem HCV core antigenu³⁵

Poznámky k algoritmu ukazujícímu vyšetření protilátek proti HCV s konfirmací průkazem HCV core antigenu.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 13/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

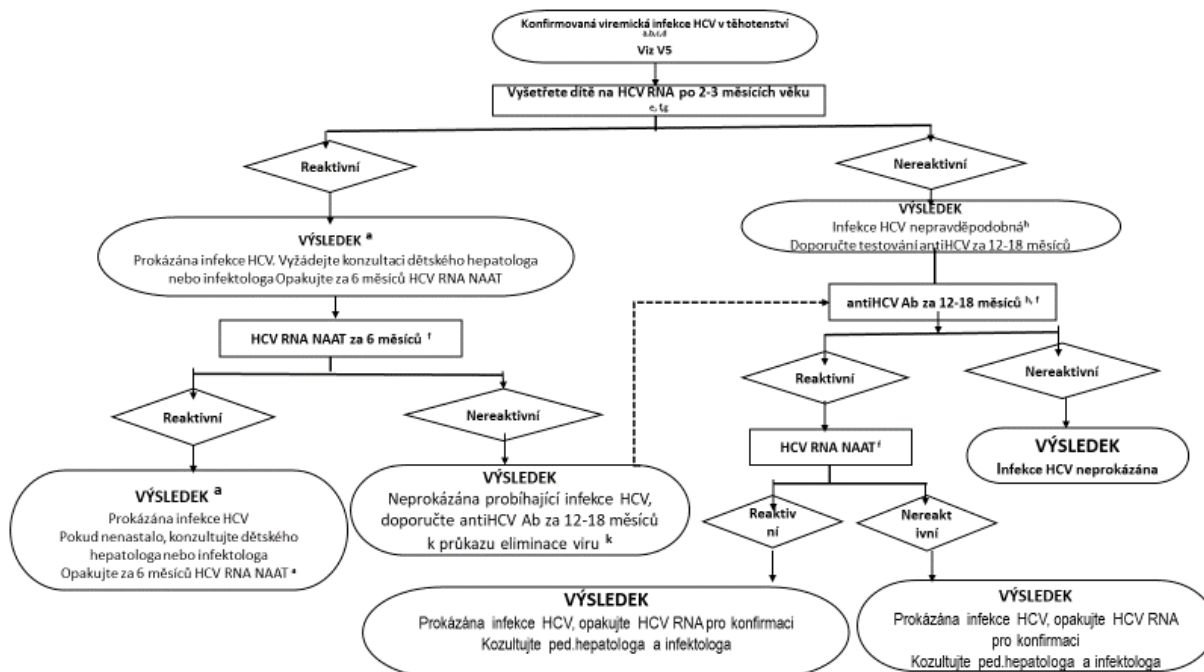
	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

- a) U imunokompromitovaných pacientů, kteří mohou mít opožděnou protilátkovou odpověď nebo u případů silně podezřelých z akutní infekce HCV nebo tam, kde je podezření na reinfekce nebo reaktivaci, je možné indikovat okamžitý screening s vyšetření NAAT nebo HCV core antigenu. Je třeba poznamenat, že screening s použitím HCV core antigenu nebo NAAT se stále častěji používá na renálních dialyzačních jednotkách.
- b) Výsledek v této fázi je předběžným výsledkem při opožděné confirmaci a výsledek může mít bezprostřední význam pro léčbu pacienta; navržený komentář je „Počáteční protilátky proti HCV reaktivní. Čeká se na confirmaci“
- c) Pokud existuje riziko pracovní expozice, žádejte opakovaný vzorek ve vhodném intervalu, obvykle vzorek po 6 a 12 týdnech na vyšetření NAAT a po 12 a 24 týdnech vyšetření protilátek. Většina lidí bude pozitivní na NAAT po 4 týdnech po expozici a bude mít pozitivní protilátky 12 týdnů po expozici. Postupujte podle lokálních guidelines pracovního lékařství.
- d) HCV core antigen je náhradní marker replikace HCV a může se používat k diagnostikování aktivní infekce, pokud není dostupný nebo cenově přijatelný HCV RNA NAAT. Vyšetření HCV core antigenu je méně citlivé než molekulárně mikrobiologické testy (HCV RNA NAAT)
- e) K průkazu přítomnosti HCV RNA lze použít kvantitativní nebo kvalitativní NAAT. Vysoké hladiny citlivosti lze dosáhnout jen tehdy, pokud se vyšetřují doporučené objemy vzorků; pokud se vyšetřuje menší objem (po naředění), musí to být ohlášeno žadateli a požaduje se opakovaný vzorek. Všechna vyšetření musí být prováděna s vhodnými kontrolami, včetně inhibice kontroly a musí probíhat podle doporučení výrobce. Tam, kde se protokol přípravy vzorku nebo vyšetření použije „off label“, může se provést až po předchozí místní validaci.
- f) V případě, že byl dodán nedostatečný objem vzorku, žádejte druhý vzorek k dokončení testování. Typ vzorku (EDTA, sérum) pro opakovaný vzorek se řídí podle místních směrnic.
- g) Pro interpretaci výsledků používejte interpretační tabulku.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 14/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP		NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

Algoritmus: Vertikální a perinatální přenos viru HCV



Poznámky k algoritmu Vertikální a perinatální přenos hepatitidy C

- a) přenos hepatitidy C z HCV RNA pozitivní matky na dítě se vyskytuje ve 36%. K většině případů dochází perinatálním přenosem, obvykle během porodu, ačkoliv k přenosu v děloze došlo ve více než jedné třetině případů. Frekvence přenosu je 3-4x vyšší u HIV-HCV koinfekce a souvisí rovněž s prodlouženým odtokem plodových vod. Přenos kojením je vzácný. U žen v aktuálním riziku infekce HCV, které mají negativní test na RNA viru je třeba zvážit další konfirmační test amplifikační metodou (NAAT) ve třetím trimestru těhotenství.
- b) U žen, které se infikovaly během těhotenství, ale odstranily virémii, by děti měly být sledovány tak, jak je popsáno v tomto algoritmu.
- c) U dětí narozených ženám s abusem injekčních drog, kde je matka neschopná vyšetření, se děti testují na HCV protilátky a v případě positivity dítěte se postupuje podle algoritmu. Pokud je dítě negativní na přítomnost protilátek proti HCV, potom je velmi pravděpodobné, že nedošlo k infekci za předpokladu, že k expozici došlo dříve než před 6 měsíci.
- d) U matek s prokázanými protilátkami proti HCV, které jsou trvale HCV RNA negativní, je vysoce nepravděpodobný přenos HCV na dítě. Děti narozené HCV RNA PCR negativním matkám s pozitivním nálezem protilátek není třeba dale vyšetřovat, nicméně testování může být zvažováno na základě místních směrnic.

- e) Je třeba poznamenat, že jiné guidelines ne vždy doporučují časné vyšetření NAAT u dětí.
f) Hladina specifické citlivosti vyšetření HCV RNA je 50IU/mL nebo nižší.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 15/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

g) Jak k vyšetření protilátek tak k vyšetření NAAT je třeba odebrat dostatečné množství vzorku; to musí být zdůrazněno v místní laboratorní příručce. Pokud není k dispozici dostatečný objem vzorku pro obě vyšetření, dává se přednost vyšetření protilátek před NAAT.

h) může se také použít kombinované vyšetření HCV Ag-Ab nebo pouze HCV antigen. Tyto testy mají obvykle citlivost asi 1000-5000 IU/ml a mohou neprokázat kolem 3% viremických případů. Přesná analytická citlivost a klinická citlivost se u různých testů liší a měla by být přesně posouzena před tím, než se test začne používat. Pokud je antigen negativní, zajistěte provedení NAAT.

i) Negativní výsledek HCV RNA NAAT lze pozorovat u infikovaných dětí s fluktuující virémií, takže je třeba vyšetřit anti-HCV protilátky mezi 12-18 měsícem.

j) Může ukazovat hojení infekce (vyhojí se >25%), kolísající hladinu RNA nebo laboratorní chybu.

k) Vyžádejte si opakovaný vzorek. Laboratoř si může přát ověřit si diskrepantní výsledky.

Komentáře k výsledkům

Konečné výsledky by měly rozlišit mezi aktivní HCV infekcí z prokázané infekce s použitím kombinace vyšetření protilátek, antigenu a NAAT. Po prvním pozitivním výsledku (z prvního vzorku) je nejlepší praxí požadovat opakovaný vzorek. **V případě klinicky významných výsledků a v případě, že laboratoř nemá k dispozici NAAT je doporučeno v ČR zaslat vzorek ke confirmaci případně k další genetické analýze do NRL pro hepatitidy ve**

Státním zdravotním ústavu v Praze.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 16/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP		NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

Vyšetření hepatitidy C testováním anti-HCV protilátek, potvrzení pomocí PCR

	1.test HCV Ab	2.test HCV RNA PCR	3. test volitelný HCV Ag	Intepre- tující ko- mentář	poznámka
1.	negativní	netestováno	netestováno	Protilátky anti-HCV nebyly zjištěny.	V případě podezření na akutní hepatitidu C nebo v případě imunokompromitovaných pacientů, by mělo být provedeno HCV RNA PCR.
2.	pozitivní nebo hraniční	pozitivní	netestováno	Zjištěny anti-HCV protilátky. Prokázána HCV RNA. Odpovídá aktivní HCV infekci. Doporučuje se odeslat pacienta pro odpovídající léčbu ke specialistovi. Doporučena vakcinace proti hepatitidě A a B.	Pokud jsou protilátky anti-HCV prokázány zároveň spolu s HCV RNA, lze soudit, že stanovení protilátek anti-HCV je správně pozitivní (ne falešně pozitivní). Doplňte vyš. na hepatitidu A a B, případně doplňte očkování, pokud je potřeba. Zvažte provedení HCV genotypizace, případně testování dalších krví přenášených virů. Pokud je počáteční průkaz protilátek anti HCV jen hraniční, může to znamenat nedávnou infekci. Zvažte prostudování anamnézy a lab. výsledků, zjistěte, zda může být prokázána serokonverze na anti-HCV.
3.	pozitivní nebo hraniční	negativní	netestováno	Nejsou žádné laboratorní známky aktivní HCV infekce.	V případě positivity protilátek anti-HCV a negativity HCV RNA je doporučeno opakovat HCV RNA PCR za tři měsíce, aby se potvrdila konečná negativita.
4.	pozitivní nebo hraniční	negativní	pozitivní nebo hraniční	Nejsou žádné laboratorní známky aktivní HCV	Pozitivita protilátek anti-HCV může znamenat proběhlou HCV infekci. V případě positivity protilátek anti HCV a negativity HCV RNA je doporučeno opakovat testování HCV RNA za tři

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 17/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP		NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ		Připomínkováná od: 8. 3. 2018

				infekce.	měsíce, aby se potvrdila konečná negativita. Vhodné zaslat kontrolní vzorek ke stanovení protilátek anti-HCV. V případě, že HCV RNA je nedetekovatelná, neznamená to ještě, že lze vyloučit aktuální infekci, protože virémie může být jen intermitentní. Vhodné z kontrolního vzorku provést HCV RNA PCR k odhalení případné kolísavé virémie.
5.	pozitivní nebo hraniční	negativní	negativní	Nejsou žádné laboratorní známky aktivní HCV infekce.	Zvažte ohlášení počáteční reaktivity protilátek anti-HCV podle místních zvyklostí.
6.	negativní	pozitivní	netestováno	Prokázána HCV RNA. Odpovídá aktivní HCV infekci. Doporučujeme odeslat pacienta pro odpovídající léčbu ke specialistovi. Doporučena vakcinace proti hepatitidě A a B.	Ukazuje buď na akutní infekci virem HCV nebo případně na chronickou infekci u imunokompromitovaného pacienta. Doplňte vyš. na hepatitidu A a B, případně doplňte očkování, pokud je potřeba. Zvažte provedení HCV genotypizace případně testování dalších krví přenášených virů.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 18/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP		NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

Vyšetření hepatitidy C testováním protilátek anti-HCV, confirmace HCV core antigenem

	1.test HCV Ab	2.test HCV Ag	3.test volitelný HCV RNA PCR	Interpretující komentář	Poznámka
7.	negativní	netestováno	ne-testováno	Protilátky anti-HCV nebyly zjištěny.	V případě podezření na akutní hepatitidu C nebo v případě imunokompromitovaných pacientů, by mělo být provedeno HCV RNA PCR. Stanovení pro HCV core antigenem je méně senzitivní než stanovení HCV RNA. U pacientů s akutní HCV infekcí je core Ag v periferní krvi detekovatelný o několik dní později než HCV RNA.
8.	pozitivní nebo hraniční	pozitivní	ne-testováno	Odpovídá aktivní HCV infekci. Doporučujeme odeslat pacienta pro odpovídající léčbu ke specialistovi. Doporučena vakcinace proti hepatitidě A a B.	Zvažte testování HCV RNA spolu s provedením HCV genotypizace. Vhodné testování dalších krví přenášených virů.
9.	pozitivní nebo hraniční	hraniční nebo negativní	negativní	Nejsou žádné laboratorní známky aktivní HCV infekce.	Doporučujeme zaslat kontrolní vzorek k provedení HCV RNA PCR. V případě positivity protilátek anti-HCV a negativity HCV RNA je doporučeno opakovat HCV RNA PCR za tři měsíce, aby se potvrdila konečná negativita.
10.	pozitivní nebo hraniční	hraniční	pozitivní	Detekována RNA viru HCV. Odpovídá aktivní HCV infekci. Doporučujeme odeslat pacienta pro odpovídající léčbu ke specialistovi. Doporučena vakcinace proti hepatitidě A a B.	Zvažte provedení HCV genotypizace případně testování dalších krví přenášených virů.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 19/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

Hlášení orgánům hygienické služby

Hepatitida C patří v ČR k infekcím hlášeným ze zákona, dle Hlášení provádí ošetřující lékař na červené žádance a pracoviště lékařské mikrobiologie, které provedlo příslušné vyšetření. Hlášení se provádí telefonicky, písemně nebo elektronicky (např. v systému EPIDAT), vždy s odpovídajícím záznamem v dokumentaci (LIMS, formulář, kniha) s uvedením oznamovatele, výsledku, příjemce zprávy, čas a datum. V nemocnici se výsledek hlásí jako urgentní pracovníkovi Prevence a kontroly infekcí, v režimu časného varování u případů profesionální expozice zdravotnických pracovníků např. při poranění předmětem kontaminovaným krví potenciálně infekčního pacienta. V souvislosti s expozicí se provádí další navazující vyšetření, případně ve spolupráci se závodním lékařem podání profylaktického imunoglobulinu.

Literatura:

Literární údaje jsou hodnoceny podle modifikované tabulky GRADE pro britské standardy mikrobiologických vyšetření (SMIs)

Klasifikace doporučení, posouzení, rozvoje a hodnocení (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)) je systematický přístup k posuzování hodnoty písemnictví. Modifikovaná metoda GRADE se používá u britských standardů k ohodnocení citovaných literárních údajů. Každý literární odkaz je posouzen a označen stupněm síly doporučení (A-D) a kvality předkládaných důkazů (I-IV). Nižší je uvedena kumulativní tabulka, která definuje klasifikaci GRADE a měla by být používána ve spojení se seznamem literatury.

Síla doporučení

Síla doporučení	Kvalita důkazu
A Silně doporučeno	I Důkazy z randomizovaných kontrolovaných studií, metaanalýz a systematických posouzení.
B Doporučeno, ale přijatelné mohou být i jiné alternativy.	II Důkazy z nerandomizovaných studií.
C Slabě doporučeno: hledejte jiné možnosti.	III Neanalytické studie, např. Kazuistiky, přehledné články, série kazuistik
D Nikdy nedoporučeno.	IV Názor odborníků a široce přijato jako správná praxe, ale bez průkazné studie.
	V požadováno zákonem, kodexem praxe nebo národním standardem.
	VI Na základě dopisu/písemného dokumentu.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 20/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

Literatura k V5

1. Public Health England. Hepatitis C in the UK 2016 report. 2016151. Public Health England. Public Health England Wellington House 133-155 Waterloo Road London SE1 8UG. July 2016. 1-30. A, V
2. McGibbon E, Bornschlegel K, Balter S. Half a diagnosis: gap in confirming infection among hepatitis C antibody-positive patients. The American journal of medicine 2013;126:718-22. B, II
3. Gale HB, Dufour DR, Qazi NN, Kan VL. Comparison of serial Hepatitis C virus detection in samples submitted through serology for reflex confirmation versus samples directly submitted for quantitation. Journal of clinical microbiology 2011;49:3036-9. B, II
4. Chapko MK, Dufour DR, Hatia RI, Drobeniuc J, Ward JW, Teo CG. Cost-effectiveness of strategies for testing current hepatitis C virus infection. Hepatology 2015;62:1396-404. B, II
5. Yang JF, Lin YY, Hsieh MH, Tsai CH, Liu SF, Yu ML et al. Performance characteristics of a combined hepatitis C virus core antigen and anti-hepatitis C virus antibody test in different patient groups. The Kaohsiung journal of medical sciences 2011;27:258-63. B, II
6. Yagci S, Padalko E. Comparison of monalisa HCV Ag/Ab ULTRA with two anti-HCV assays for the detection of HCV infection in hospital setting. Current microbiology 2012;64:148-51. B, II
7. Ramsay ME. Guidance on the investigation and management of occupational exposure to hepatitis C. Commun Dis Public Health 1999;2:258-62. A, V
8. Health and Safety Executive. Blood-borne viruses in the workplace: Guidance for employers and employees. 2001. A, V
9. Department of Health. Good Practice Guidelines for Renal Dialysis/Transplantation Units, Prevention and Control of Blood-borne Virus Infection - Addendum, Guidelines for dialysis away from base (DAFB). 1-17. October 2010. A, V
10. Guidance on the Microbiological Safety of Human Organs, Tissues and Cells used in Transplantation. Available at <https://www.gov.uk/government/publications/guidance-on-the-microbiological-safety-of-human-organs-tissues-and-cells-used>

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 21/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkována od: 8. 3. 2018	

in-transplantation. Infectious Diseases and Blood Policy, 530 Wellington House, 133-155 Waterloo Road SE1 8UG
SaBTO@dh.gsi.go.uk; 2011. p. 60. A, V

11. Jardim AC, Yamasaki LH, de Queiroz AT, Bittar C, Pinho JR, Carareto CM et al. Quasispecies of hepatitis C virus genotype 1 and treatment outcome with Peginterferon and Ribavirin. *InfectGenetEvol* 2009;9:689-98. B, II

12. World Health Organization. Hepatitis C 2009. A, V

13. International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus Taxonomy : 2016 Release. Available at <http://ictvonline.org/virus-Taxonomy.asp>. 2016. B, VI

14. World Health Organization. Hepatitis C. World Health Organization July 2016. 1-7. A, V

15. Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS* 2007;21:983-91. B, II

16. Public Health England. Hepatitis C in England 2017 report. Public Health England. Public Health England, Wellington House, 133-155 Waterloo Road London SE1 8UG. 2017. A, V

17. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet InfectDis* 2005;5:558-67. B, III

18. Hulleger SJ, Arends JE, Rijnders BJA, Irving WL, Salmon D, Prins M et al. Current knowledge and future perspectives on acute hepatitis C infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2015;21:797.e9-.e17. B, III

19. Craine N, Walker M, Carnworth T, Klee H. Hepatitis C testing injecting risk behaviour: the results of a uk based pilot study. *International Journal of Drug Policy* 2004;15:115-22. B, II

20. Jafari S, Copes R, Baharlou S, Etminan M, Buxton J. Tattooing and the risk of transmission of hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2010;14:e928-40. B, I

21. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39:1147-71. B, III

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 22/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováno od: 8. 3. 2018	

22. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. NEnglJMed 2001;345:41-52. B, III
23. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. Gastroenterology 2002;122:1554-68. B, III
24. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. Journal of hepatology 2016;65:266-72. B, II
25. Mukherjee S, Sorrell MF. Controversies in liver transplantation for hepatitis C. Gastroenterology 2008;134:1777-88. B, III
26. European Association for the Study of the Liver. Electronic address easloffice easloffice eu. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Journal of hepatology 2017;66:153-94. A, V
27. Wilkins E, Nelson M, Agarwal K, Awoyemi D, Barnes E, Bhagani S et al. British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013. HIV medicine 2013;14 Suppl 4:1-71. A, V
28. Brook G, Bhagani S, Kulasegaram R, Torkington A, Mutimer D, Hodges E et al. United Kingdom National Guideline on the Management of the viral hepatitis A, B and C 2015. International journal of STD & AIDS 2016;27:501-25. A, V
29. Strickland GT, El Kamary SS, Klenerman P, Nicosia A. Hepatitis C vaccine: supply and demand. Lancet InfectDis 2008;8:379-86. B, III
30. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. BestPractResClinGastroenterol 2008;22:1031-48. B, III
31. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. Clinical microbiology reviews 2000;13:223-35. B, III
32. Murphy DGS, E. Chamberland, J. Fournier, E. Dandavino, R. Tremblay, C. L.,. Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa. Journal of clinical microbiology 2015;53:967-72. B, II
33. Public Health England. Hepatitis C in the UK 2015 report. 2015208. Public Health England. Public Health England, Wellington House, 133-155 Waterloo Road, London SE1 8UG 2015. 1110. A, V

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 23/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

34. Buchanan R. NKL. Hepatitis C. Medicine (United Kingdom) 43 (10) (pp 607-612), 2015 Date of Publication: 01 Oct 2015 2015. B, III

35. Cloherty G, Talal A, Collier K, Steinhart C, Hackett J, Jr., Dawson G et al. Role of Serologic and Molecular Diagnostic Assays in Identification and Management of Hepatitis C Virus Infection. Journal of clinical microbiology 2016;54:265-73. B, III

36. Marwaha N, Sachdev S. Current testing strategies for hepatitis C virus infection in blood donors and the way forward. World journal of gastroenterology 2014;20:2948-54. B, III

37. Li HC, Lo SY. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and treatment. World Journal of Hepatology 2015;7:1377-89. B, III

38. Feng S, Wei B, Liu Q, Wang T, Li D, Rao C et al. Evaluation of the Novel HISCL Chemiluminescence Enzyme Immunoassay for Laboratory Screening of Hepatitis C Virus. Clinical and vaccine immunology : CVI 2016;23:652-4. B, II

39. Chevaliez S, Soulier A, Poiteau L, Bouvier-Alias M, Pawlotsky JM. Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2014;61:145-8. B, II

40. Veillon P, Payan C, Picchio G, Maniez-Montreuil M, Guntz P, Lunel F. Comparative evaluation of the total hepatitis C virus core antigen, branched-DNA, and amplicor monitor assays in determining viremia for patients with chronic hepatitis C during interferon plus ribavirin combination therapy. J Clin Microbiol 2003;41:3212-20. B, II

41. Kesli R, Polat H, Terzi Y, Kurtoglu MG, Uyar Y. Comparison of a newly developed automated and quantitative hepatitis C virus (HCV) core antigen test with the HCV RNA assay for clinical usefulness in confirming anti-HCV results. J Clin Microbiol 2011;49:4089-93. B, II

42. European Parliament. UK Standards for Microbiology Investigations (SMIs) use the term "CE marked leak proof container" to describe containers bearing the CE marking used for the collection and transport of clinical specimens. The requirements for specimen containers are given in the EU in vitro Diagnostic Medical Devices Directive (98/79/EC Annex 1 B 2.1) which states: "The design must allow easy handling and, where necessary, reduce as far as possible contamination of, and leakage from, the device during use and, in the case of specimen receptacles, the risk of contamination of the specimen.

The manufacturing processes must be appropriate for these purposes". 1998.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 24/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováno od: 8. 3. 2018	

43. Official Journal of the European Communities. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices 1998. 1-37.

44. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Biological agents: Managing the risks in laboratories and healthcare premises. Health and Safety Executive 2005.

45. Baron EJ MJ, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, Jr. et al. . A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis 2013;57:e22-e121.

46. Baleriola C, Johal H, Jacka B, Chaverot S, Bowden S, Lacey S et al. Stability of hepatitis C virus, HIV, and hepatitis B virus nucleic acids in plasma samples after long-term storage at -20 degrees C and -70 degrees C. Journal of clinical microbiology 2011;49:3163-7. B, II

47. The retention and storage of pathological records and specimens (5th edition). The Royal College of Pathologists.; 2015. p. 1-59. A, V

48. Department of Health. Hepatitis C infected health care workers. 08/2002. A, V

49. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of hepatology 2015;63:199-236. A, V

50. Getchell J, Wroblewski K, Demaria A. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. MMWR MorbMortalWklyRep 2013;62:362-5. A,V

51. Latt N.L. AF, Alachkar N., Durand C.M., Gurakar A.,. Management of hepatitis C infection among patients with renal failure. Minerva gastroenterologica e dietologica 61 (1) (pp 39-49), 2015 Date of Publication: 01 Mar 2015 2015. B, III

52. Abboud O, Becker G, Bellorin-Font E, Field M, Johnson R, Li PK et al. KDIGO clinical practice guidelines on hepatitis C in chronic kidney disease acknowledged by ISN. Nature clinical practice Nephrology 2008;4:648-9. A, V

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 25/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkováná od: 8. 3. 2018	

53. Public Health England. Laboratory Reporting to Public Health England: A Guide for Diagnostic Laboratories 2013. 1-37.

54. Department of Health. Health Protection Legislation (England) Guidance. 1-112. 2010.

55. Scottish Government. Public Health (Scotland) Act. 2008.

56. Scottish Government. Public Health etc. (Scotland) Act 2008. Implementation of Part 2: Notifiable Diseases, Organisms and Health Risk States. 2009.

57. The Welsh Assembly Government. Health Protection Legislation (Wales) Guidance. 2010.

58. Home Office. Public Health Act (Northern Ireland) 1967 Chapter 36. 1967.

Literatura k V8

1. Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J, Kelly DA. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. Arch Dis Child 2006;91:781-5.

2. European association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245-64.

3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 133: Management of Hepatitis C. 2013.

4. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de MM, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. BMJ 1998;317:437-41.

5. Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. European Paediatric Hepatitis C Virus Infection. J Infect Dis 2000;181:419-24.

6. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. Int J Epidemiol 1998;27:108-17.

7. Resti M, Bortolotti F, Vajro P, Maggiore G. Guidelines for the screening and follow-up of infants born to anti-HCV positive mothers. Dig Liver Dis 2003;35:453-7.

8. Dunn DT, Gibb DM, Healy M, Goodall RL, Butler K, Cafferkey M, et al. Timing and interpretation of tests for diagnosing perinatally acquired hepatitis C virus infection. Pediatr Infect Dis J 2001;20:715-6.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 26/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkována od: 8. 3. 2018	

9. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:F156-F160.
10. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. J Hepatol 2005;43:515-25.
11. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. J Med Virol 2009;81:836-43.
12. Arshad M, El Kamary SS, Jhaveri R. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period--are they opportunities for treatment? J Viral Hepat 2011;18:229-36.
13. Ansaldi F, Bruzzone B, Testino G, Bassetti M, Gasparini R, Crovari P, et al. Combination hepatitis C virus antigen and antibody immunoassay as a new tool for early diagnosis of infection. J Viral Hepat 2006;13:5-10.
14. Tillmann HL. Hepatitis C virus core antigen testing: role in diagnosis, disease monitoring and treatment. World J Gastroenterol 2014;20:6701-6.
15. Gaudy C, Thevenas C, Tichet J, Mariotte N, Goudeau A, Dubois F. Usefulness of the hepatitis C virus core antigen assay for screening of a population undergoing routine medical checkup. J Clin Microbiol 2005;43:1722-6.
16. Hayashi K, Hasuike S, Kusumoto K, Ido A, Uto H, Kenji N, et al. Usefulness of a new immunoradiometric assay to detect hepatitis C core antigen in a community-based population. J Viral Hepat 2005;12:106-10.
17. Leary TP, Gutierrez RA, Muerhoff AS, Birkenmeyer LG, Desai SM, Dawson GJ. A chemiluminescent, magnetic particle-based immunoassay for the detection of hepatitis C virus core antigen in human serum or plasma. J Med Virol 2006;78:1436-40.
18. Ravera G, Bottaro LC, Franceschini M, Morando A, De PM, Zare M, et al. Reliability and diagnostic use of a test for the search of the hepatitis C virus Ag (AgHCV). Hepatogastroenterology 2006;53:753-6.
19. Tobler LH, Stramer SL, Lee SR, Baggett D, Wright D, Hirschorn D, et al. Performance of ORTHO HCV core antigen and trak-C assays for detection of viraemia in pre-seroconversion plasma and whole blood donors. Vox Sang 2005;89:201-7.
20. Chakravarti A, Chauhan MS, Dogra G, Banerjee S. Hepatitis C virus core antigen assay: can we think beyond convention in resource limited settings? Braz J Infect Dis 2013;17:369-74.
21. Gu S, Liu J, Zhang H, Gu B, Lai H, Zhou H, et al. Core antigen tests for hepatitis C virus: a metaanalysis. Mol Biol Rep 2012;39:8197-208.
22. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis 2012;55 Suppl 1:S43-S48.
23. Kuo YH, Chang KC, Wang JH, Tsai PS, Hung SF, Hung CH, et al. Is hepatitis C virus core antigen an adequate marker for community screening? J Clin Microbiol 2012;50:1989-93.
24. Ottiger C, Gygli N, Huber AR. Detection limit of architect hepatitis C core antigen assay in correlation with HCV RNA, and renewed confirmation algorithm for reactive anti-HCV samples. J Clin Virol 2013;58:535-40.

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 27/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------

	Společnost pro lékařskou mikrobiologii ČLS JEP	NSVP_V_2
Název: Diagnostika onemocnění vyvolaných virem hepatitidy C (HCV)		
Verze: 0 PŘIPOMÍNKOVÁNÍ	Připomínkována od: 8. 3. 2018	

25. Medici MC, Furlini G, Rodella A, Fuertes A, Monachetti A, Calderaro A, et al. Hepatitis C virus core antigen: analytical performances, correlation with viremia and potential applications of a quantitative, automated immunoassay. *J Clin Virol* 2011;51:264-9.
26. Polywka S, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J Med Virol* 2006;78:305-10.
27. England K, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Excluding hepatitis C virus (HCV) infection by serology in young infants of HCV-infected mothers. *Acta Paediatr* 2005;94:444-50.
28. Public Health England. Laboratory Reporting to Public Health England: A Guide for Diagnostic Laboratories. 2013. p. 1-37.
29. Department of Health. Health Protection Legislation (England) Guidance. 2010. p. 1-112.
30. Scottish Government. Public Health (Scotland) Act. 2008 (as amended).
31. Scottish Government. Public Health etc. (Scotland) Act 2008. Implementation of Part 2: Notifiable Diseases, Organisms and Health Risk States. 2009.
32. The Welsh Assembly Government. Health Protection Legislation (Wales) Guidance. 2010.
33. Home Office. Public Health Act (Northern Ireland) 1967 Chapter 36. 1967 (as amended).

Verze: 1 Výtisk č.: 1	Zpracoval: MUDr. Josef Scharfen, CSc.	Kontroloval:	Schválil:	Str. 28/28 Změna str.: -
--------------------------	--	--------------	-----------	-----------------------------