

# Západonilská horečka na pozadí pandemie onemocnění COVID-19

## West Nile fever in the background of the COVID-19 pandemic

Křížová E.<sup>1</sup>, Lejdarová H.<sup>1,2</sup>, Rudolf I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Transfuzní a tkáňové oddělení, FN Brno

<sup>2</sup> LF MU, Brno

<sup>3</sup> Ústav biologie obratlovců AV ČR Brno

**SOUHRN:** Vlivem změn klimatu dochází k šíření tropických patogenů v Evropě, což představuje hrozbu pro bezpečnost hemoterapie i v České republice (ČR). Výskyt West Nile viru (WNV) v ČR byl zdokumentován již v roce 1985 a bylo prokázáno, že WNV v ČR dlouhodobě cirkuluje. Přenos WNV infekce transfuzí krve je znám od roku 2002. V roce 2018 bylo v Jihomoravském kraji potvrzeno pět lidských místně získaných (autochtonních) infekcí WNV a zařízení transfuzní služby zde byla postavena před otázkou, jak adekvátním způsobem a v souladu s platnou legislativou zajistit bezpečnost transfuzních přípravků v regionu. Připravenost transfuzní služby v ČR k řešení obdobné situace musí být zajištěna v každé sezoně WNV, což není možné bez úzké spolupráce s infektology a epidemiology. Tato práce shrnuje základní údaje o výskytu WNV v ČR a o postupech zajištění bezpečnosti hemoterapie ve vztahu k WNV.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** West Nile virus – WNV – dárci krve – hemoterapie

**SUMMARY:** Due to climate change, tropical pathogens are spreading throughout Europe, posing a risk to the safety of haemotherapy in the Czech Republic. The first occurrence of the West Nile virus (WNV) in the Czech Republic was documented as early as 1985 and it has been demonstrated that WNV has been circulating in the Czech Republic for a long time. Transmission of WNV infection by blood transfusion has been known since 2002. In 2018, five locally acquired (autochthonous) WNV human infections were confirmed in the South Moravian Region, and the transfusion service facility was faced with the question of how to adequately ensure transfusion product in the region in accordance with mandatory legislation. The readiness of Czech transfusion services to deal with similar situations must be ensured every WNV season. This is not possible without close cooperation with infectologists and epidemiologists. This article summarizes basic data on the occurrence of WNV in the Czech Republic and on the procedures to ensure safety of haemotherapy in relation to WNV.

**KEY WORDS:** West Nile virus – WNV – blood donors – haemotherapy

### ÚVOD

Klimatické změny jsou hlavní regulační silou ovlivňující životní prostředí. Globální změny životního prostředí mají ve svém důsledku vliv na rozšíření infekčních nemocí ve světě, Evropu nevyjímaje [1–4]. V posledních desetiletích je popisován výskyt lokálních epidemií malárie, horečky Dengue, infekce virem Chikungunya a také intenzivní šíření viru západonilské horečky (West Nile virus – WNV) v kontinentální Evropě [2].

Šíření tropických patogenů do Evropy představuje hrozbu pro bezpečnost hemoterapie. Odborná veřejnost

v transfuzní medicíně proto věnuje zvláštní pozornost nově se objevujícím infekcím přenosným krevní transfuzí. Řešena je z tohoto pohledu důležitost infekcí způsobených arboviry a zejména pak WNV, který je v současnosti považován za nejrozšířenější arbovirus na světě [5].

I v době celosvětové pandemie viru SARS-CoV-2, kdy je veškerá pozornost odborné i laické veřejnosti soustředěna zejména na ni, jsou rizika související s výskytem infekcí přenášených arboviry stále přítomna a v souvislosti s infekčními riziky hemoterapie je třeba jim věnovat neochabující pozornost.

### CHARAKTERISTIKA WEST NILE VIRU

WNV (*Flavivirus, Flaviviridae*) je původcem západonilské horečky. Je to malý RNA virus o průměru 50 nm. Podle antigenní příbuznosti se řadí ke skupině virů Japonské encefalitidy. Původně africký arbovirus je dnes již kosmopolitně rozšířen a je řazen mezi nejrozšířenější arboviry světa. Rezervoárem infekce jsou ptáci (infekce byla prokázána u více než 300 druhů divokých ptáků), vektorem přenosu nákazy jsou komáři rodu *Culex*, zejména druhy *Culex pipiens* a *Culex modestus*. Slepými články cirkulace viru, tzv. konečnými hostiteli, jsou lidé a koně [6–8].

Tab. 1. Výskyt WNV v ČR.

Datum výskytu	WNV protilátky / molekulární identifikace WNV	Živočišný druh	Lokalita ČR	Zdroj
1985	protilátky proti WNV	divoce žijící mokřadní ptáci	Jižní Morava	Hubálek et al. 1989 [15]
1989–1990	protilátky proti WNV	lovná zvěř (daňci, divoká prasata, zajáci)	Jižní Morava	Juřicová 1992 [16]
1989–1990	protilátky proti WNV	kormoráni	Jižní Morava	Juřicová et al. 1993 [17]
1988–1989	protilátky proti WNV	člověk	Jižní Morava	Hubálek et al. 2011 [18]
1997	kmen 97-103 linie WNV-3	komár <i>Culex pipiens</i>	Jižní Morava	Hubálek et al. 1998 [19]
1997	protilátky proti WNV, onemocnění WNF	člověk	Jižní Morava	Hubálek et al. 1999 [20,21]
1999	kmen 99-222	komár <i>Culex pipiens</i>	Jižní Morava	Hubálek et al. 2000 [22]
2006	linie WNV-3	komár <i>Aedes rossicus</i>	Jižní Morava	Hubálek et al. 2010 [24]
2011–2013	protilátky proti WNV	koně	Kraj Jihočeský, Jihomoravský, Moravskoslezský, Ústecký, Středočeský, Liberecký a Karlovarský	Sedlák et al. 2014 [25]
2013	linie WNV-2	komár <i>Culex modestus</i>	Jižní Morava	Rudolf et al. 2013 [13]
2018	linie WNV-2	komár <i>Culex modestus</i>	Jižní Čechy	Rudolf et al. 2019 [26]
2018	potvrzený případ infekce WNV	člověk, 5 případů	Jižní Morava	Ciupek et al. 2019 [28]
2019	potvrzený případ infekce WNV	člověk, 1 případ	Jižní Morava	ECDC 2021 [29]

WNV – West Nile virus

WNV se vyskytuje nejméně v sedmi různých liniích [9,10]. Lidská onemocnění vyvolávají nejčastěji linie WNV-1 a WNV-2. Linie WNV-1 má široké geografické rozšíření, byla prokázána v Africe, Evropě, Asii i Austrálii, v roce 1999 byla zavlečena do Ameriky. Linie WNV-2 byla původně vázána pouze na Afriku. V souvislosti se změnou klimatu postupně dochází k rozšíření výskytu WNV do oblastí, ve kterých ve zvýšené míře nebyl dříve pozorován. V roce 2004 byl poprvé v Evropě zjištěn výskyt neuroinvasivní linie WNV-2 v Maďarsku [8]. Od roku 2008 je dokumentováno šíření této nebezpečné neuroinvasivní linie v jižní a střední Evropě, vč. ČR [11–13].

Progresivní expanze WNV v zemích Evropy významně zvyšuje riziko přenosu západonilské horečky krevní transfuzí a představuje hrozbu pro bezpečnost zásobování krví a krevními produkty [4,14].

## WEST NILE VIRUS V ČESKÉ REPUBLICE

V ČR WNV dlouhodobě cirkuluje. Poprvé byla lokální cirkulace WNV zdoku-

mentována v roce 1985, kdy byl prokázán výskyt hemaglutinaci inhibujících protilátek u 4 % ze 704 divoce žijících mokřadních ptáků v lokalitě rybníka Nesyt na jižní Moravě [15]. V 90. letech minulého století byly protilátky proti viru WNV na jižní Moravě prokázány u 8 % lovné zvěře (daňci, divoká prasata, zajáci) a u 10 % kormoránů [16,17], ale celkově byla aktivita WNV na jižní Moravě do roku 1990 nízká, což potvrzuje také studie z roku 2011 [18], kde přítomnost WNV protilátek byla prokázána pouze u 0,6 % z 525 náhodně vybraných obyvatel jižní Moravy, jejichž vzorky byly odebrány v letech 1988 a 1989 (tab. 1).

Prvním izolátem WNV v ČR byl kmen 97-103 (Linie WNV-3 Rabensburg) získaný z komárů *Cx. pipiens* odchycených v září 1997 po povodních na jižní Moravě nedaleko Lanžhotu [19]. Ve stejném roce byly po povodni na jižní Moravě prokázány neutralizační protilátky proti WNV u 2 % z 619 vyšetřených obyvatel Břeclavska, přičemž u dvou dětských pacientů byl zjištěn průkazný vzestup titru protilátek mezi akutním a rekonva-

lescentním vzorkem séra. Tento případ byl prvním zdokumentovaným onemocněním západonilskou horečkou u člověka ve střední Evropě [20,21]. Další kmen WNV (99-222) byl izolován z komára *Cx. pipiens* ve stejném ekosystému u Lanžhotu v roce 1999, dva roky po povodních [22]. V roce 2006 byl izolován další kmen WNV z komára *Aedes rossicus*, odchyceného na Břeclavsku (tab. 1) [23]. Následně byla sekvenací genomu potvrzena příslušnost k linii WNV-3 [24]. Patogenní potenciál linie WNV-3 pro člověka a pro zvířata zůstává zatím nejasný [8].

Velmi významný byl první záchyt linie WNV-2 v roce 2013 u komárů *Cx. modestus*, kteří byli odchyceni na 3 rybnících Lednicko-Valtického areálu na jižní Moravě (tab. 1) [13]. Linie WNV-2 byla opakovaně detekována v oblasti rybníků Lednicko-Valtického areálu u komárů *Cx. modestus* a *Cx. pipiens* také v letech 2015 a 2016. Tato linie je geneticky shodná s kmeny WNV cirkulujícími v jižní a střední Evropě [7]. Potvrzení setrvalého výskytu neuroinvasivní linie

WNV-2 u komárů na jižní Moravě řadí ČR k oblastem výskytu WNV s možným rizikem pro člověka.

V letech 2006–2008 bylo na protilátky proti WNV vyšetřeno 163 sér koní z ČR s negativním výsledkem. Ovšem již v letech 2011–2013 byli WNV séropozitivní koně prokázáni v sedmi krajích v ČR (Jihočeský, Jihomoravský, Moravskoslezský, Ústecký, Středočeský, Liberecký a Karlovarský), přičemž v pěti případech se jednalo o autochtonní infekci (tab. 1). Nebylo zjištěno, jakým kmenem viru byli koně infikováni, protože sérologické vyšetření rozlišení linií viru neumožňuje [25].

Výsledky surveillance prováděné u koní v letech 2011–2013 jasně prokázaly, že WNV cirkuluje v různých částech ČR, nejen na jižní Moravě, což potvrzuje i studie z roku 2018 z jižních Čech. V roce 2018 byla poprvé detekována neuroinvasivní linie WNV-2 v komárech *Cx. modestus* v oblasti třeboňských rybníků v jižních Čechách. Zachycený virus byl geneticky shodný s kmeny WNV-2, které cirkulují na jižní Moravě, a rovněž s kmeny způsobujícími epidemie západonilské horečky ve střední a jižní Evropě (tab. 1) [26].

V celé Evropě dochází postupně k rozšíření výskytu WNV do oblastí, ve kterých dříve nebyl pozorován [27], ČR a její sousední státy nevyjímaje (tab. 2). V roce 2018 bylo do evropského informačního systému hlášení infekčních nemocí (*The European Surveillance System – TESSy*) poprvé v historii zaznamenáno 5 autochtonních případů onemocnění západonilskou horečkou u občanů ČR, vč. jednoho úmrtí (tab. 1). Ve všech případech se jednalo o autochtonní infekci, kdy k nákaze došlo v Jihomoravském kraji (na Břeclavsku a Brněnsku) po poštipání komáry. Všechny případy byly potvrzeny laboratorně v Národní referenční laboratoři pro arboviry Zdravotního ústavu v Ostravě [28]. V roce následujícím byl do systému TESSy hlášen z ČR pouze jediný případ onemocnění WNV u člověka, opět z Jihomoravského kraje [29].

**Tab. 2. Výskyt lokálně získaných lidských infekcí WNV v České republice a v sousedních zemích v období 2015–2020. Upraveno dle ECDC [29].**

Země	Počet lokálně získaných lidských infekcí WNV absolutně					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Česká republika	0	0	0	5	1	0
Slovensko	0	0	0	0	1	0
Polsko	0	0	0	0	0	0
Německo	–	–	–	1	5	13
Rakousko	6	5	6	21	4	0

WNV – West Nile virus

### INFEKCE VIREM WEST NILE A DÁRCI KRVE

Přenos WNV transfuzí krve byl poprvé prokázán v roce 2002 ve Spojených státech amerických (*United States of America – USA*), kdy byl potvrzen přenos infekce WNV transfuzí trombocytových a erytrocytových transfuzních přípravků i transfuzí čerstvé zmražené plazmy u 23 pacientů [10,30,31]. V Severní Americe byl výskyt WNV zaznamenán poprvé v roce 1999, kdy bylo ve městě New York evidováno 62 nakažených. Cesta, kterou byl WNV do USA zavlečen, nebyla objasněna, nicméně epidemie WNV, která započala v New Yorku v roce 1999, dala podnět ke zvýšenému zájmu o tuto infekci [8,9]. Vzhledem k prokázanému přenosu infekce WNV transfuzními přípravky od asymptomatických dárců byl v roce 2003 v USA a následně také v Kanadě implementován rutinní screening WNV RNA u dárců krve [5].

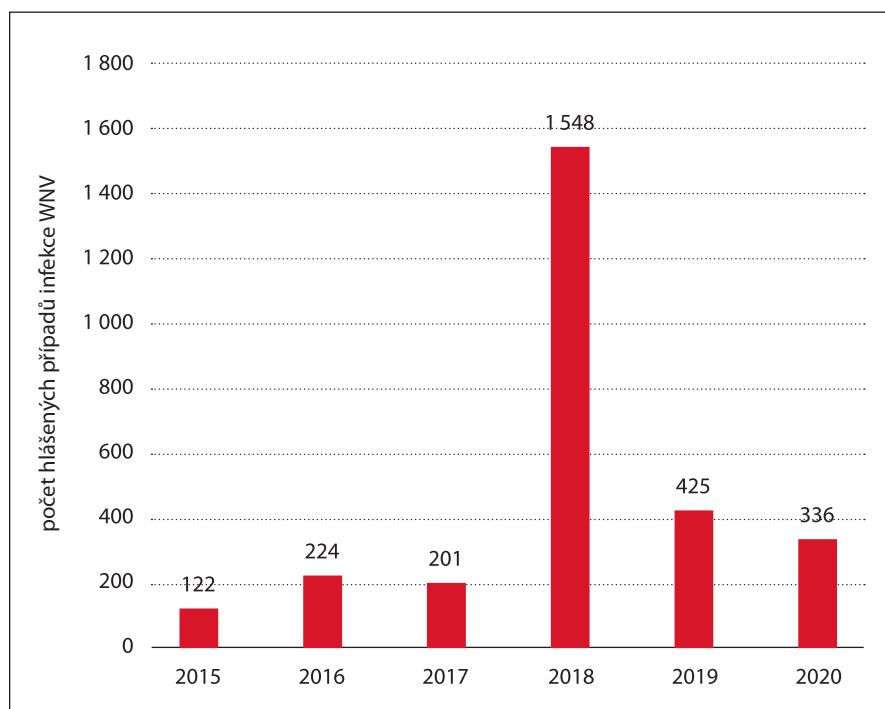
V souvislosti s prokázaným přenosem infekce WNV krevní transfuzí byla upravena kritéria pro posuzování způsobilosti k dárcovství krve. V souladu s pravidly Směrnice Komise Evropských společenství 2004/33/ES byl pro dárce pobývající v oblastech s výskytem západonilské horečky u lidí zaveden odklad v dárcovství na dobu 28 dní po návratu z uvedené oblasti, pokud nebyl proveden screening WNV RNA s negativním výsledkem [19,32].

V roce 2011 zahájilo Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí (*European Centre for Disease Prevention and*

*Control – ECDC*) monitoring výskytu případů onemocnění způsobených WNV. V době sezony, přibližně od června do konce listopadu, jsou na webových stránkách ECDC aktualizovány počty případů v členských zemích Evropské unie (*European Union – EU*) a v zemích sousedících s EU [10].

V ČR je možnost rozšíření vyšetřování známek infekce WNV u dárců krve v souvislosti s výskytem potvrzených autochtonních infekcí západonilské horečky definována Vyhláškou o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce č. 473/2008 Sb. a Vyhláškou o lidské krvi č. 143/2008 Sb. [33,34].

Dále byly v roce 2019 Metodickým pokynem, kterým se stanoví postup při posuzování rizika nákazy WNV a postup ke snížení rizika přenosu tohoto viru transfuzí [35], doplněny postupy pro posuzování způsobilosti k dárcovství krve. V souladu s článkem 3 Metodického pokynu vydává Národní transfuzní komise každý rok formou doporučení seznam evropských zemí nebo oblastí, jejichž návštěva je důvodem k dočasnému vyřazení z dárcovství krve pro riziko přenosu infekce WNV na člověka. Seznam zemí je sestaven s ohledem na dostupné informace o geografické distribuci případů infekce WNV v Evropě v sezoně WNV minulého roku publikované ECDC a s ohledem na další dostupné informace vztahující se k WNV, které jsou významné z epidemiologického hlediska. Doporučení k dočasnému vyřazení z dárcovství se vztahuje na osoby, které v období



**Graf 1. Lokálně získané lidské infekce WNV v zemích EU a EHP v období 2015–2020.**

EHP – Evropský hospodářský prostor, EU – Evropská unie, WNV – West Nile virus

od 1. 5. do 31. 10. aktuálního roku pobývaly v rizikových oblastech (za pobyt se považuje návštěva zahrnující alespoň jedno přenocování). Zařízení transfúzní služby jsou navíc povinna sledovat hlášení ECDC o aktuálním výskytu WNV v Evropě a v případě, že je výskyt WNV zaznamenán i v jiné zemi nebo oblasti, než která je uvedena na seznamu, vyřadí z dárcovství i osoby, které navštívily tuto zemi nebo její oblast.

Metodický pokyn, kterým se stanoví postup při posuzování rizika nákazy WNV a postup ke snížení rizika přenosu tohoto viru transfúzí, byl v roce 2019 vydán jako reakce na výjimečnou sezonu WNV v Evropě v roce 2018, která zasáhla i ČR. Sezona výskytu viru WNV v Evropě v roce 2018 byla neobvyklá s ohledem na vysoký počet hlášených onemocnění západonilskou horečkou u lidí, ale také s ohledem na celkovou dobu trvání sezony. První případ byl hlášen o měsíc dříve než v předchozích letech a poslední případ se objevil rovněž o několik týdnů později než obvykle. V roce 2018 bylo v Evropě hlášeno cel-

kem 1 605 onemocnění západonilskou horečkou u lidí, 96 % všech případů bylo lokálně získaných, což představuje sedminásobek případů z roku 2017 (graf 1). Pět autochtonních případů vč. jednoho úmrtí bylo hlášeno i z ČR [36,37].

V oblastech s vyšším výskytem onemocnění západonilskou horečkou jsou možné infekci vždy vystaveni také dárci krve, a riziko přenosu WNV krevní transfúzí se tedy významně zvyšuje [3]. V letech 2010–2017 bylo v krevních bankách sedmi zemí EU s potvrzeným výskytem infekce WNV (Rakousko, Francie, Řecko, Itálie, Portugalsko, Rumunsko a Španělsko) detekováno celkem 152 WNV RNA pozitivních vzorků dárců krve z celkového počtu 2 636 653 odběrů [38].

Itálie, která je nejvíce postiženou zemí EU, zahájila testování WNV metodou přímé detekce nukleových kyselin (*Nucleic acid test* – NAT, WNV RNA) u dárců krve v oblastech, které byly na základě humánní a veterinární surveillance definovány jako endemické se sezonním výskytem WNV v roce 2008. Další zemí EU s významným výskytem

WNV je Řecko, kde byl screening WNV RNA u dárců krve zahájen v roce 2010. V roce 2014 byl screening dárců krve zahájen v Rakousku [39,40].

Ke konci srpna 2018 hlásilo celkem 11 z 28 zemí EU případy místně získaných infekcí virem západonilské horečky u lidí. Z těchto 11 zemí s potvrzeným autochtonním přenosem infekce WNV má implementován screening WNV RNA metodami NAT u dárců krve během sezonního výskytu WNV celkem 9 zemí (Rakousko, Chorvatsko, Francie, Řecko, Itálie, Portugalsko, Rumunsko, Slovinsko a Španělsko) [38]. Screening WNV RNA metodami NAT představuje v současné době nejefektivnější strategii pro prevenci přenosu infekce WNV transfúzí krve v oblastech s výskytem západonilské horečky.

V souvislosti s potvrzeným autochtonním výskytem infekce západonilské horečky v oblasti Jihomoravského kraje, na Brněnsku a Břeclavsku v říjnu 2018, kdy byl první zjištěný případ oficiálně zveřejněn po nahlášení do systému TESSy, bylo na Transfúzním a tkáňovém oddělení Fakultní nemocnice Brno (TTO FN Brno) dočasně (od října do konce listopadu 2018) rozšířeno vyšetřování známek krve přenosných infekcí u dárců krve o screening WNV RNA metodou polymerázové řetězové reakce (*polymerase chain reaction* – PCR) pro dárci krve Hematologicko-transfúzního oddělení Nemocnice Břeclav a TTO FN Brno. Bylo vyšetřeno celkem 4 380 vzorků dárců krve v poolech ze šesti vzorků. Přítomnost WNV RNA nebyla prokázána u žádného z vyšetřovaných vzorků. Screening WNV RNA byl zahájen z iniciativy FN Brno a Ministerstvo zdravotnictví k nastalé situaci nevydalo žádný oficiální pokyn.

První potvrzený případ onemocnění s fatálním koncem ze srpna 2018 z Břeclavska byl nahlášen do systému TESSy až ke 4. říjnu 2018 [41]. Začátek příznaků onemocnění u všech autochtonních případů byl v rozmezí od 23. 7. do 23. 9. 2018. Hospitalizovány se závažnou neuroinvasivní formou onemocnění byly 4 osoby, jedna osoba byla lé-



čena ambulantně. Všichni se nakazili po poštipání komáry na Břeclavsku a na Brněnsku. Původcem onemocnění byl virus WNV-2, shodný s virem cirkulujícím v Evropě [28].

## ZÁVĚR

Vzhledem k tomu, že v roce 2018 se jižní Morava zařadila mezi endemické oblasti s výskytem WNV, a podobnou situaci lze očekávat i v jižních Čechách, bylo by vhodné, aby i ČR přijala adekvátní opatření k zamezení potenciálního rizika přenosu infekce WNV transfuzními přípravky [28], což je screening dárců krve během sezonního výskytu nákazy na území ČR minimálně v rizikových oblastech.

V identifikaci onemocnění západonilskou horečkou je klíčová správná diferenciálně diagnostická rozvaha. Nelze vyloučit, že případy, které byly v ČR doposud identifikovány, tvoří jen malou část skutečných případů, zatímco ostatní zůstávají skryty pod diagnózou neurčených virových infekcí [28]. Ke snížení potenciálního rizika přenosu infekce WNV transfuzními přípravky v oblastech s potvrzeným výskytem infekce WNV u lidí je nezbytná úzká spolupráce transfuzní služby s epidemiologií. Stěžejní je včasná informovanost zařízení transfuzní služby již o prvním potvrzeném případě v regionu, aby bylo možné, pokud si to situace vyžádá, včas zahájit screening dárců krve na WNV RNA. Od roku 2018 se jižní Morava řadí mezi endemické oblasti s výskytem viru WNV [28]. V případě opětovného potvrzení výskytu WNV v rizikovém regionu jižní Moravy bude připravenost na rychlou realizaci rutinního screeningu WNV RNA u dárců krve během sezony v tomto regionu přínosem k omezení rizika přenosu infekce WNV transfuzí.

## Literatura

- Paz S, Semenza JC. Environmental drivers of West Nile fever epidemiology in Europe and West Asia – A review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;10:3543–3562.
- Semenza JC, Suk JE. Vector-borne diseases and climate change: a European perspective. *FEMS Microbiol Lett*. 2018;365.
- Semenza JC, Tran A, Espinosa L, Sudre B, Domanovic D, Paz S. Climate change projections of West Nile virus infections in Europe: implications for blood safety practices. *Environ Health*. 2016;15(Suppl 1):28.
- Semenza JC. Climate change and human health. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:7347–7353.
- Arbeitskreis B. West Nile virus. *Transfus Med Hemother*. 2013;40:265–284.
- Zeller HG, Schuffenecker I. West Nile virus: an overview of the spread in Europe and the Mediterranean Basin in contrast to its spread in the Americas. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:47–156.
- Rudolf I, Blažejová H, Šebesta O, et al. West Nile virus (linie 2) v komárech na jižní Moravě – očekávání prvních autochtonních lidských případů. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2018;67(1):44–46.
- Vlčková J, Rupeš V, Horáková D, Kollárová H, Holý O. Rizika šíření viru západonilské horečky v České republice. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2015;64(2):80–86.
- Pauli G, Bauerfeind U, Blumel J, et al. West Nile virus. *Transfus Med Hemother*. 2013;40:265–284.
- Pisani G, Cristiano K, Pepella S, Liunbruno GM. West Nile virus in Europe and safety of blood transfusion. *Transfus Med Hemother*. 2016;43:158–167.
- Grossner CM, Marrama L, Carson M, et al. West Nile Virus surveillance in Europe: moving towards an integrated animal-human-vector approach. *Euro Surveill*. 2017;22(18):30526.
- Rudolf I, Betášová L, Blažejová H, et al. West Nile virus in overwintering mosquitoes, central Europe. *Parasites Vectors*. 2017;10:452.
- Rudolf I, Bakonyi T, Šebesta O, et al. West Nile virus lineage 2 isolated from *Culex modestus* mosquitoes in the Czech Republic, 2013: expansion of the European WNV endemic area to the North? *Euro Surveill*. 2014;19(31):20867.
- Pauli G, Bauerfeind U, Blumel J, et al. West Nile virus. *Transfus Med Hemother*. 2013;40:265–284.
- Hubálek Z, Juřicová Z, Halouzka J, Pellantová J, Hudec K. Arboviruses associated with birds in southern Moravia, Czechoslovakia. *Acta Sci Natur Brno*. 1989;23(7):1–50.
- Juřicová Z. Antibodies to arboviruses in game animals in Moravia, Czechland. *Vet Med*. 1992;37:633–636.
- Juřicová Z, Hubálek Z, Halouzka J, Macháček P. Virological examination of cormorants for arboviruses. *Vet Med*. 1993;38:375–379.
- Hubálek Z, Kříž B, Halouzka J. Serologic survey of humans for Flavivirus West Nile in South Moravia (Czech Republic). *Cent Eur J Public Health*. 2011;19(3):13–133.
- Hubálek Z, Halouzka J, Juřicová Z, Šebesta O. First isolation of mosquito-borne West Nile virus in the Czech Republic. *Acta Virol*. 1998;42:119–120.
- Hubálek Z, Halouzka J, Juřicová Z. West Nile fever in Czechland. *Emerg Infect Dis*. 1999;5:594–595.
- Hubálek Z, Halouzka J, Juřicová Z, Příkazský Z, Žáková J, Šebesta O. Surveillance of mosquito-borne viruses in Břeclav after the flood of 1997. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 1999;48(3):91–96.
- Hubálek Z, Savage HM, Halouzka J, Juřicová Z, Sanogo YO, Lusk S. West Nile virus investigations in South Moravia, Czechland. *Viral Immunol*. 2000;13(4):427–433.
- Kazdová K, Hubálek Z. Vyšetření komárů na přítomnost arbovirů na jižní Moravě v letech 2006 – 2008. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2010;59(3):107–111.
- Hubálek Z, Rudolf I, Bakonyi T, et al. Mosquito (Diptera: Culicidae) surveillance for arboviruses in an area endemic for West Nile (lineage Rabensburg) and Tšahya viruses in central Europe. *J Med Entomol*. 2010;47:466–472.
- Sedlák K, Zelená H, Křivda V, Šatrán P. Surveillance západonilské horečky u koní v České republice v letech 2011 – 2013. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2014;63:307–311.
- Rudolf I, Rettich F, Betášová L, et al. West Nile virus (linie 2) poprvé detekován v komárech v jižních Čechách. Nová endemická hrozba? *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2019;68(3):150–153.
- Tran A, Suder B, Paz S, et al. Environmental predictors of West Nile fever risk in Europe. *Int J Health Geogr*. 2014;13:26.
- Ciupek R, Juráš P, Šebesta O, Rudolf I, Šikotová S, Zelená H. Západonilská horečka – autochtonní výskyt na jižní Moravě v roce 2018 z pohledu epidemiologa. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2019;68(4):159–167.
- ECDC. West Nile virus infection. In: Annual Epidemiological Report for 2019, Stockholm: ECDC; 2021.
- Paeler LN, Marfin AA, Petersen LR, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med*. 2003;349:1236–1245.
- Biggerstaff BJ, Petersen L. Estimated risk of West Nile virus transmission through blood transfusion during an epidemic in Queens, New York City. *Transfusion*. 2002;42:1019–1026.
- Commission Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components. *Official Journal of the European Union*. L 91/25, 2004.
- Vyhlaška o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce. *Sbírka zákonů č. 473/2008*. 2008; Částka 151:8010–8043.
- Vyhlaška o stanovení bližších požadavků pro zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek (vyhláška o lidské krvi). *Sbírka zákonů č. 143/2008*. 2008; Částka 45: 1803–1838.
- Metodický pokyn, kterým se stanoví postup při posuzování rizika nákazy virem západonilské horečky a postup ke snížení rizika přenosu tohoto viru transfuzí. *Věstník MZ číslo 5/2019*.

36. Stručná zpráva o výskytu západonilské horečky u lidí v roce 2018 v České republice a v Evropě. Dostupné z: [http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/WNF/Strucna\\_zprava\\_o\\_vyskytu\\_zapadonilske\\_horecky\\_u\\_lidi\\_2018.pdf](http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/WNF/Strucna_zprava_o_vyskytu_zapadonilske_horecky_u_lidi_2018.pdf).
37. ECDC. West Nile virus infection. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2018, Stockholm: ECDC; 2019.
38. Domanovič D, Gossner CM, Lieshout-Krikke R, et al. West Nile and Usutu virus infections and challenges to blood safety in the European Union. *Emerg Infect Dis.* 2019;25(6):1050–1057.
39. Kolodziejek J, Jungbauer Ch, Aberle SW, et al. Integrated analysis of human-animal-vector surveillance: West Nile virus infections in Austria, 2015–2016. *Emerging Microbes Infect.* 2018;7:25.
40. Papa A, Politis C, Tsoukala A, et al. West Nile virus lineage 2 from blood donor, Greece. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(4):688–689.
41. Orliková H, Špačková M, Liptáková M, Maďáková Z, Fabiánová K, Macková B. Západonilská horečka v Evropě, místní přenos v České republice – aktualizace k 5. říjnu 2018. *Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ Praha)* 2018;27(9):222–225.

## POUŽITÉ POJMY A ZKRATKY

- ČR** – Česká republika  
**ECDC** – Evropské centrum pro prevenci a kontrolu infekcí (European Centre for Disease Prevention and Control)  
**EU** – Evropská unie  
**FN** – Fakultní nemocnice  
**NAT** – přímá detekce nukleových kyselin (Nucleic acid test)  
**PCR** – polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)  
**RNA** – ribonukleová kyselina (ribonucleic acid)  
**TESSy** – Evropský informační systém hlášení infekčních nemocí (*The European Surveillance System*)  
**TTO** – Transfuzní a tkáňové oddělení  
**USA** – Spojené státy americké  
**WNV** – virus západonilské horečky (West Nile virus)

## PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

- EK** – příprava rukopisu, revize, konečná příprava k tisku  
**HL** – kritická revize a korekce rukopisu  
**IR** – korekce rukopisu

## PODĚKOVÁNÍ

Projekt reg. č. NV19-09-00036 financovaný Ministerstvem zdravotnictví podporuje interdisciplinární spolupráci při kontrole a prevenci exotických virových nálezů přenášených komáry. Přehledový článek vznikl v rámci tohoto projektu.

## ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Žádný z autorů není vzhledem k rukopisu článku ve střetu zájmů.

*Do redakce doručeno dne: 25. 5. 2021.*

*Přijato po recenzi dne: 16. 6. 2021.*

*RNDr. Eva Křížová, Ph.D.*

*Transfuzní a tkáňové oddělení*

*FN Brno*

*Jihlavská 20*

*625 00 Brno*

*e-mail: krizova.eva@fnbrno.cz*

# IMBRUVICA FIRST AND EASY<sup>1,2</sup>

## CLL dlouhodobě pod kontrolou jednoduše a z bezpečí domova<sup>1</sup>

imbruvica®  
(ibrutinib)

### VÝHODY



**Plně perorální léčba z bezpečí a pohodlí domova**



**Minimum návštěv nemocnice**



**Dlouhodobá data ověřená klinickou praxí v ČR**

## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU IMBRUVICA

**NÁZEV:** IMBRUVICA 140 mg tvrdé tobolky, IMBRUVICA 140 mg potahované tablety, IMBRUVICA 280 mg potahované tablety, IMBRUVICA 420 mg potahované tablety, IMBRUVICA 560 mg potahované tablety. **ÚČINNÁ LÁTKA:** ibrutinibum. **TERAPEUTICKÉ INDIKACE:**\* v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých buněk (mantle cell lymphoma, MCL); v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obnutuzumabem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL); v monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii; v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemioimunoterapie. Přípravek IMBRUVICA v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s WM. **DAVKOVÁNÍ:** Doporučená dávka pro léčbu MCL je 560 mg denně. Doporučená dávka k léčbě CLL a WM, buď v monoterapii nebo v kombinaci, je 420 mg jednou denně. Léčba má pokračovat až do progresivní onemocnění nebo dokud pacientem tolerována. V kombinaci s anti-CD20 terapií se doporučuje podat přípravek IMBRUVICA před anti-CD20 terapií, pokud se podávají ve stejný den. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **ÚPRAVY DÁVKOVÁNÍ:** Dávku je nutné omezit na 280 mg 1x denně v případě, že je přípravek užíván společně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacín, krizotinib, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron, dronedaron). Dávku přípravku je nutné omezit na 140 mg 1x denně nebo vysadit až na 7 dní v případě, že je užíván společně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, indinavir, neflavin, ritonavir, sakvinavir, klaritromycin, telitromycin, itraconazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol a posakonazol). Nesmí se užívat s grapefruitovou šťávou nebo plody pomerančovníku hořkého (inhibice CYP3A4). Léčbu je třeba přerušit při každém novém výskytu nebo zhoršení nehematologické toxicity na stupni  $\geq 3$ , neutropenie s infekcí nebo horečkou na stupni 3 nebo vyšší nebo hematologické toxicitě stupně 4. Jakmile projevy toxicity ustoupí na 1. stupeň nebo k výchozímu stavu (uzdravení), může být léčba přípravkem obnovena v počáteční dávce. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **ZVLÁŠTNÍ POPULACE:** Porucha funkce ledvin: Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 30 ml/min) lze podávat přípravek pouze tehdy, pokud přinos léčby převyšuje její rizika, a u pacienta jsou pečlivě sledovány známky toxicity. Porucha funkce jater: U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A) je doporučená dávka 280 mg denně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh B) je doporučená dávka 140 mg denně. Podávání přípravku pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) se nedoporučuje. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ:**\* Příhody související s krvácením: U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny krvácivé příhody s trombotyopénií i bez trombotyopenie. Mezi tyto příhody patří drobné krvácivé příhody, jako jsou kontuze, epistaxe a petechie; a velké krvácivé příhody, některé fatální, včetně gastrointestinálního krvácení, intrakraniálního krvácení a hematurie. Warfarin a další antagonisté vitamínu K se nemají podávat současně s přípravkem IMBRUVICA. Souběžné užívání přípravku IMBRUVICA spolu s antikoagulanty nebo s léčivými přípravky, které inhibují funkci trombotocytů (antiagregancia), zvyšuje riziko závažného krvácení. Sledujte známky a příznaky krvácení. Je třeba vyhnout se některým doplnkům stravy, jako jsou rybí olej a přípravky obsahující vitamín E. Podávání přípravku IMBRUVICA je třeba přerušit na dobu alespoň 3-7 dnů před operací a po operaci v závislosti na druhu chirurgického zákroku a riziku krvácení. Leukostáza: U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy leukostázy. Vysoký počet cirkulujících lymfocytů ( $> 400\ 000/\mu\text{l}$ ) může vést ke zvýšení rizika. Zvažte dočasné přerušování léčby přípravkem. Pacienty je třeba pečlivě sledovat. Zajistěte podpornou péči, včetně hydratace a/nebo cytoredukce, pokud je indikována. Ruptura sleziny: Po vysazení léčby přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ruptury sleziny. Při přerušování nebo ukončení léčby přípravkem IMBRUVICA je nutno pečlivě sledovat stav onemocnění a velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Pacienti, u kterých se vyvinou bolesti v levé horní části břicha nebo v ramenu, musí být vyšetřeni, přičemž je nutno uvažovat o diagnóze ruptury sleziny. Infekce: U pacientů má být sledován výskyt horečky, neutropenie a infekce, a dle indikace má být zahájena odpovídající protilečivá terapie. U pacientů se zvýšeným rizikem oportunních infekcí zvažte profylaxi podle standardů péče. Lékaři by měli uvažovat o progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) při diferenciální diagnóze u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky. Cytopenie: U pacientů léčených přípravkem byl hlášený cytopenie stupně 3 nebo 4 vzniklé při léčbě (neutropenie, trombotyopenie a anemie). I měsíční kontroluje krevní obraz. Srdeční arytmie: U pacientů léčených přípravkem byly hlášeny případy fibrilace síní, flutteru síní, a to zejména u pacientů s kardiálními rizikovými faktory, hypertenzí, akutní infarktu a fibrilací síní v anamnéze. Byly hlášeny také případy ventrikulární tachyarytmie a srdečního selhání. Pacienty je třeba pravidelně klinicky sledovat kvůli přítomnosti známek srdeční arytmie a srdečního selhání. U pacientů s fibrilací síní v anamnéze, kteří vyžadují antikoagulační léčbu, je nutné zvážit možnost alternativní léčby přípravku IMBRUVICA. U pacientů, u nichž došlo k rozvoji

fibrilace síní na základě léčby přípravkem IMBRUVICA, je třeba provést pečlivé zhodnocení rizika tromboembolické onemocnění. U pacientů s vysokým rizikem, a u nichž není možné použít alternativní léčbu, je nutné zvážit přísně kontrolovanou léčbu antikoagulanty. V případě ventrikulární tachyarytmie musí být podávání přípravku IMBRUVICA dočasně přerušeno a před možným novým zahájením terapie musí být provedeno důkladné zhodnocení poměru rizik a přínosů. Cévní mozkoměkké příhody: U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy cévních mozkoměkkých příhod, tranzitorních ischemických útoků a ischemických cévních mozkoměkkých příhod včetně fatálních případů, a to souběžně s fibrilací síní a/nebo hypertenzí nebo bez nich. To poukazuje na nutnost pravidelného monitorování pacientů. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). Syndrom nádorového rozpadu: V souvislosti s léčbou přípravkem IMBRUVICA byl hlášen syndrom nádorového rozpadu. Riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu se vyskytuje u pacientů, kteří mají velkou masu nádoru před léčbou. Pacienty je třeba pečlivě sledovat a přijmout náležitá preventivní opatření. Nemelanomový karcinom kůže: U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly častěji hlášeny nemelanomové karcinomy kůže ve srovnání s pacienty léčenými srovnávacím přípravkem ve sdružených, randomizovaných, srovnávacích klinických studiích fáze 3. U pacientů je třeba sledovat výskyt nemelanomového karcinomu kůže. Intersticiální plicní onemocnění (ILD): U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ILD. U pacientů je třeba sledovat rozvoj plicních příznaků onemocnění ILD. Pokud se příznaky rozvinou, je třeba přerušit léčbu přípravkem IMBRUVICA a odpovídajícím způsobem léčit ILD. Virová reaktivace: U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy reaktive hepatitidy B. Stav viru hepatitidy B (HBV) musí být zjištěn před zahájením terapie přípravkem IMBRUVICA. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na infekci (HBV je doporučena konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou HBV. Jestliže má pacient pozitivní serologii hepatitidy B, musí být před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA konzultován hepatolog a pacient musí být sledován a léčen v souladu s místními léčebnými postupy pro prevenci reaktive hepatitidy B. Hypertenze: U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA pravidelně sledujte krevní tlak a v průběhu léčby přípravkem IMBRUVICA podle potřeby zahajte antihypertenzní léčbu nebo ji upravte. Hemofagocytární lymfocytocytóza (HLH): U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy HLH (včetně fatálních), tj. patologické imunitní aktivity, vyznačující se klinickými známkami extrémního systémového zánětu, horečkou, hepatosplenomegalií, hypertriglyceridemií, vysokými hladinami ferritinu v séru a cytopeniemi. Pacienty je nutno o příznacích HLH informovat a v případě časných projevů patologické imunitní aktivity je třeba je ihned vyšetřit a zvážit diagnózu HLH. **LÉKOVÉ INTERAKCE:** Je třeba vyhnout se současnému užívání přípravku IMBRUVICA se silnými inhibitory CYP3A4 a silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Současné podání lze zvážit pouze v případě, že prospekch z léčby zcela převládá možná rizika. V případě, že je nezbytné použít středně silný nebo silný inhibitor CYP3A4, je třeba u pacientů pečlivě sledovat příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA. Jestliže je nutné použít induktor CYP3A4, je třeba u pacientů pečlivě sledovat příznaky nedostatečné účinnosti. Pro zamezení potenciálním interakcím v GI traktu je třeba užívat substráty P-gp s úzkým terapeutickým rozmezím, jako například digoxin, nejméně 6 hodin před podáním nebo 6 hodin po podání přípravku IMBRUVICA. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Použití přípravku s obsahem třezalky tečkované (Hypericum perforatum). **FERTILITA, TĚHOTENSTVÍ, KOJENÍ:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem IMBRUVICA používat vysoce účinnou metodu antikoncepce. Přípravek IMBRUVICA se nemá používat během těhotenství. Kojení má být během léčby přípravkem IMBRUVICA přerušeno. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY:**\* Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky ( $\geq 20\%$ ) byly průjem, neutropenie, muskuloskeletální bolest, vyrážka, krvácení (např. tvorba modřin), trombotyopenie, nauzea, pyrexie, artralgie a infekce horních cest dýchacích. Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3/4 ( $\geq 5\%$ ) byly neutropenie, lymfocytóza, trombotyopenie, pneumonie a hypertenze. Blíže: viz úplná informace o přípravku (SPC). **PŘEDÁVKOVÁNÍ:** Neexistuje žádné specifické antidotum. Pacienti, kteří užijí větší množství přípravku, než je doporučená dávka, je třeba pečlivě sledovat a poskytovat jim vhodnou podpornou léčbu. **BALENÍ:** Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. Existují následující balení: Krabička s jednou lahvičkou obsahující buď 90 nebo 120 tvrdých tobolek. Krabička s 2 pouzdry (28 potahovaných tablet). Krabička s 3 pouzdry (30 potahovaných tablet). **SKLADOVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** EU/1/14/945/001, EU/1/14/945/002, EU/1/14/945/007, EU/1/14/945/008, EU/1/14/945/009, EU/1/14/945/010, EU/1/14/945/011, EU/1/14/945/005, EU/1/14/945/012, EU/1/14/945/006. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:**\* 28/08/2020. **VÝDEJ A ÚHRADA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU:** Léčivý přípravek je vázán na lékařský předpis a hrazen z veřejného zdravotního pojištění. Podrobné informace najdete v Souhrnu údajů o přípravku, v písemné informaci pro uživatele nebo na adrese: JANSSEN-CILAG s.r.o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice, Česká republika. \*Prosím, všimněte si změny ve zkrácené informaci o přípravku.

Reference: 1. Souhrn údajů o přípravku IMBRUVICA®. Janssen-Cilag International NV. 8/2020

2. EMA registrace <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>

Janssen-Cilag s.r.o.

Walterovo náměstí 329/1  
158 00 Praha 5 - Jinonice  
Česká republika

Tel.: +420 227 012 227  
Fax: +420 227 012 333  
[www.janssen.com/cech](http://www.janssen.com/cech)

Přípravek IMBRUVICA byl vyvinut společně se společností.  
Pharmacylics. Janssen-Cilag International NV je držitelem  
rozhodnutí o registraci a Janssen-Cilag s.r.o. je zodpovědným  
editorem tohoto materiálu.

pharmacylics®  
An AbbVie Company

Janssen Oncology  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Datum schválení: 7. 6. 2021

CP-236804