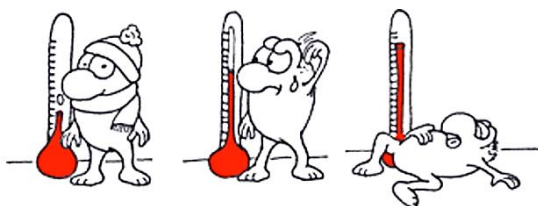


Národné referenčné centrum pre surveillance a laboratórnu diagnostiku rickettsióz

Q horúčka

Čo robiť pre ochranu zdravia obyvateľstva?



Vydavateľ:

Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, v. v. i., Bratislava
Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici
2025

Ilustrácie v tejto brožúre poskytol Vladislav Stanko – Dolfinin, Bratislava.

S podporou projektu 09I03-03-V04-00556 z Plánu obnovy a odolnosti Slovenskej republiky

ISBN: 978 – 80 – 975137 – 0 - 2

Upozornenie:

Táto publikácia odráža názory autorov a nemusí súhlasiť s názormi celej komunity.

Autori a organizácie, ktoré zastupujú, nie sú zodpovedné za dôsledky aktivít uskutočnených na základe informácií získaných z tejto publikácie.

Pred použitím akéhokoľvek lieku uvedeného v tejto publikácii si, prosím, prečítajte príbalové informácie a konzultujte s Vaším ošetrojúcim lekárom.

Žiadna časť tejto publikácie sa nesmie reprodukovat' (okrem prílohy)

Q HORÚČKA

Čo robiť pre ochranu zdravia obyvateľstva?

Ľudovít Škultéty

Eva Špitalská

Národné referenčné centrum pre surveillance a laboratórnu diagnostiku
rickettsióz

Diana Hopková

Virologický ústav

Biomedicínske centrum, v.v.i.

Slovenská akadémia vied

Bratislava, Slovensko

Obsah

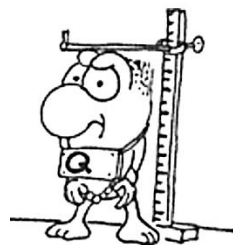
Čo je Q horúčka?	5
Ako sa Q horúčka šíri?.....	6
Kto sa môže Q horúčkou nakaziť?	7
Q horúčka ako bezpečnostné riziko	9
Aké sú symptómy Q horúčky?	10
Aké testy sú dostupné pre diagnostiku Q horúčky?.....	11
Ako sa Q horúčka lieči?	15
Ako zabrániť šíreniu Q horúčky?.....	16
Referencie	19
Príloha 1 - Štandardizovaný dotazník	24

Čo je Q horúčka?

Q horúčka je horúčkové ochorenie človeka vyvolané baktériou *Coxiella burnetii*. Prvýkrát ju zdokumentoval Edward Derrick v roku 1937 ako ochorenie u robotníkov bitúнку v Queenslande v Austrálii [1–3]. Nešpecifické príznaky ako horúčka, intenzívna bolesť hlavy, malátnosť naznačovali, že by mohlo ísť o brušný týfus, paratýfus alebo leptospirózu. Všetky testy však boli negatívne a pozorované neznáme ochorenie bolo označené ako Q horúčka (angl. *query* – vyjadruje pochybnosť). Derrick spolupracoval s nositeľom **Nobelovej ceny** Frankom MacFarlaneom Burnetom, ktorý krátko na to charakterizoval pôvodcu infekcie. Približne v rovnakom čase Harold R. Cox, izoloval neznámy agens z kliešťov zozbieraných v oblasti Nine Mile Creek (Montana, USA). Počiatočná správa však odmietla, že by mohlo ísť o baktériu. Keďže nebol schopný rásť na štandardných kultivačných médiách a prechádzal dostupnými filtrami, bol nesprávne považovaný za vírus. To, že ide o rovnaký mikroorganizmus ako ten v Austrálii sa zistilo náhodne. Riaditeľ NIH (pozn. Národný zdravotnícky ústav USA) navštívil laboratórium v Rocky Mountain a infikoval sa. Následné antigénne štúdie potvrdili, že agens Q horúčky z Austrálie a agens Nine Mile sú s najväčšou pravdepodobnosťou tie isté patogény.

Ďalšie štúdie „vírusu“ Q horúčky naznačili morfológickú podobnosť s rickettsiami, čo viedlo k jeho zaradeniu do rodu *Rickettsia* [3]. Na základe následnej sekvenácie 16S rRNA však bola táto baktéria fylogeneticky re-klasifikovaná z radu *Rickettsiales* do radu *Legionellales* a neskôr označená ako *Coxiella burnetii*, ako uznanie pre obe vedecké skupiny. Najbližšími príbuznými sú rody *Legionella* a *Francisella* [4].

C. burnetii je gram negatívny koko-bacil, patriaci do čeľade *Coxiellaceae* [5,6], ktorá zahŕňa aj rod *Rickettsiella*. Pre zástupcov tejto čeľade je typický intracelulárny a intravakuolárny spôsob života v bunkách bezstavovcov a stavovcov. *C. burnetii* prechádza vývojovým cyklom charakterizovaným dvoma morfológicky odlišnými formami. Malý bunkový variant (SCV) je extra-celulárna forma, metabolicky neaktívna a vysoko rezistentná, schopná prežívať v nepriaznivých podmienkach prostredia. Naopak, veľký bunkový variant (LCV) je metabolicky aktívny a množí sa intracelulárne. Diferenciácia SCV na LCV prebieha po infekcii monocytov alebo makrofágov, pričom spúšťacím faktorom tejto transformácie je pravdepodobne kyslé pH vnútri parazitofórnej vakuoly [7,8].



Baktéria tiež prechádza antigénnou fázovou variáciou [9]. Tento jav je spojený so stratou virulencie u imunokompetentných zvierat a ľudí. Baktérie izolované z prírody predstavuje fázu I a sú plne virulentné. Secernujú na svojom povrchu lipopolysacharid (LPS) v plnej dĺžke, t.j. s O-špecifickým bočným reťazcom. Fázový posun nastane za laboratórnych podmienok po sérii pasáží *in vitro* v embryonálnych zárodkoch slepačích vajec, v tkanivových kultúrach alebo v axenickom médiu. Výsledkom sú bunky vo fáze II so skráteným LPS. LPS vo fáze II má rovnaký lipid A ako fáza I, ale chýba mu O-špecifický reťazec s unikátnymi cukrami - virenózou a dihydrohydroxystreptózou [10, 11]. Baktérie vo fáze II nevyvolávajú ochorenie u modelových zvierat. Tento jav má obrovský význam aj pre sérodiagnostiku [12].

C. burnetii však nie je len pôvodcom Q horúčky, vykazuje aj významné imunostimulačné vlastnosti. U zvierat, ktorým boli aplikované inaktivované bunky vo fáze I, sa pozorovala významne zvýšená rezistencia voči nádorom, vírusom, baktériám, či prvokom. Tento efekt je pravdepodobne sprostredkovaný kombinovanou špecifickou a nešpecifickou imunitnou odpoveďou [13–15], vyvolanou antigénmi, ktoré indukujú produkciu interferónu- γ (IFN- γ) a faktora nádorovej nekrózy- α (TNF- α) [16,17]. Práve tieto molekuly zohrávajú kľúčovú úlohu aj v inhibícii infekcie aktiváciou cytotoxických prírodných zabíjačských (NK) buniek [18]. Štúdie tiež preukázali, že *C. burnetii* stimuluje tvorbu ďalších proimunostimulačných cytokínov, ako sú GM-CSF (pozn. cytokín stimulujúci tvorbu neutrofilov a makrofágov) a pro-zápalových interleukínov IL-1 a IL-6 [19].

Ako sa Q horúčka šíri?



Q horúčka je zoonóza s celosvetovou distribúciou [20, 21]. Hlavnými zdrojmi infekcie pre človeka sú domestikované prežúvavce, najmä hovädzí dobytok, ovce a kozy. Pôvodca ochorenia sa však môže vyskytovať aj v širokej škále ďalších živočíchov vrátane voľne žijúcich cicavcov, plazov, rýb a vtákov, ako aj u domácich zvierat, ako sú mačky a psy. Práve mačky sú považované za primárny zdroj *C. burnetii* v mestských oblastiach [22]. Hoci kliešte a iné článkonožce môžu tiež šíriť tieto baktérie na voľne žijúce zvieratá [23], prenos na človeka je extrémne zriedkavý.

Infekcia zvierat s *C. burnetii* má často subklinický priebeh, teda slabý až nepostrehnuteľný. Niekedy je možné zachytiť prejavy ako nízku produkciu mlieka, neplodnosť, zápal sliznice maternice (endometritída), zápal placenty (placentitída), potrat, pôrod mŕtvych či slabých mláďat [3,20]. Najvyššie riziko šírenia infekcie predstavujú kotné (gravidné) samice, najmä v období pôrodu, keďže *C. burnetii* sa hromadí v ich reprodukčných orgánoch [24,25] a vysoké koncentrácie patogénu je preto možné nájsť najmä v:

- maternici, placentе a plodovej vode,
- mliečnych žľazách alebo vemenách,
- mlieku.

Počas pôrodu alebo potratu sa *C. burnetii* uvoľňuje vo vysokých koncentráciách z infikovanej placenty a iných tkanív a šíri sa do okolitého prostredia vo forme aerosólu. Vdýchnutie takéhoto aerosólu predstavuje primárnu cestu infekcie ľudí a zvierat. Zvieratá sa môžu nakaziť ale aj pri pasení alebo konzumáciou tkanív uvoľnených počas pôrodu. *C. burnetii* je tiež schopná prechádzať gastrointestinálnym traktom zvieratá a vylúčiť sa následne močom a trusom, čím kontaminuje ďalšie oblasti [26,27]. K prenosu môže dôjsť aj konzumáciou nepasterizovaného mlieka alebo mliečnych výrobkov. Prenos z človeka na človeka sa vyskytuje zriedkavo.

Kto sa môže Q horúčkou nakaziť?

V poľnohospodárskych oblastiach sa *C. burnetii* ľahko šíri a infikuje najčastejšie osoby v úzkom kontakte s nakazenými zvieratami a kontaminovaným prostredím, ako napríklad:

- prachom, podstielkou alebo hnojom,
- pôdou z pastvín, ohrád, či stajní zvierat,
- zvieracími kožami, vlnou a kožušinami
- kontaminovaným pracovným oblečením.

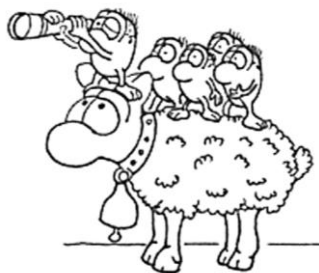
Na vyvolanie infekcie postačuje 1-10 buniek *C. burnetii*, pričom človek je na toto ochorenie vysoko vnímavý [28]. Ako už bolo spomenuté vyššie, najčastejšie sa infikuje vdýchnutím aerosólu kontaminovaného s *C. burnetii* počas:

- pôrodu alebo potratu mláďat,
- manipulácie s infikovanými tkanivami,
- dojenja a spracovania mlieka,
- spracovania živočíšnych produktov, ako sú kože a vlna,
- chirurgických zákrokov na zvieratách,
- prania kontaminovaného pracovného oblečenia.

Coxiella burnetii prežíva v prostredí mesiace až roky. Odoláva nepriaznivým, ba až drsným podmienkam. Napr. je vysoko odolná voči vysychaniu a dezinfekčným prostriedkom. Ľahko sa šíri po vetre na značnú vzdialenosť (2 – 3 km alebo aj viac) a môže teda spôsobiť Q horúčku u ľudí aj bez zjavného priameho kontaktu s infikovanými zvieratami.

Predstavuje Q horúčka riziko z povolania?

Áno, Q horúčka predstavuje pracovné riziko pre zamestnancov, ktorí sú v úzkom kontakte so zvieratami, živočíšnymi produktmi alebo odpadom zo živočíšnej výroby. Q horúčka sa preto najčastejšie vyskytuje u mužov vo veku 20 – 50 rokov, čo súvisí s ich častejším zapojením do chovu hospodárskych zvierat. Zvýšenému riziku infekcie Q horúčkou sú tiež ľudia žijúci alebo zdržiavajúci sa v blízkosti živočíšnych hospodárstiev alebo fariem.



Ktoré povolania sú vystavené zvýšenému riziku Q horúčky?

Medzi povolania so zvýšeným rizikom Q horúčky patria [29, 30]:

- farmári, pastieri, chovatelia hospodárskych zvierat a iní poľnohospodárski pracovníci prichádzajúci do priameho kontaktu s dobytkom, ovcami a kozami,
- pracovníci na bitúnkoch, vodiči nákladných vozidiel prevážajúcich dobytok, personál obsluhujúci tieto nákladné vozidlá,
- návštevníci fariem, salašov, alebo výstav, či aukcií zvierat,
- spracovatelia mäsa, pracovníci v kafilériách, ľudia manipulujúci s kožou a vlnou,
- poľovníci,

- veterinárny personál, chovatelia domácich zvierat, pracovníci v obchodoch so zvieratami a ošetrovatelia exotických zvierat v zoologických záhradách alebo záchranných staniách,
- zdravotnícky personál prichádzajúci do kontaktu s krvou a hlienom (sputom vykašlaným z dýchacích ciest) infikovaných pacientov,
- výskumníci a podporný personál pracujúci s laboratórnymi zvieratami.

Poznámka: Všeobecný zdravotnícky personál sa bežne nenakazí Q horúčkou od infikovaných pacientov, ale odporúča sa nosenie respirátora FFP3.

Q horúčka ako bezpečnostné riziko



Q horúčka predstavuje významné riziko aj pre armádne jednotky pôsobiace v oblastiach s vysokým výskytom ochorenia. Najvyššia prevencia Q horúčky bola zaznamenaná na Blízkom východe. Napríklad skrining uskutočnený v Iráne preukázal séropozitivitu u 23,7% oviec [31]. Tieto výsledky úzko korelovali s údajmi u ľudí, ktorí prichádzali do styku so zvieratami, kde

séropozitivita dosiahla 27,8% [32]. Zvýšené hladiny protilátok boli potvrdené aj u amerických vojakov nasadených v Iraku [33]. Rozsiahla štúdia zahŕňajúca 909 vojakov hospitalizovaných s horúčkou a nešpecifickými symptómami identifikovala Q horúčku u 88 z nich [34]. V roku 2005 bola navyše opísaná epidémia medzi 38 príslušníkmi amerického námorníctva, z ktorých sa u 22 rozvinula infekcia, čo poukázalo na vysokú infektivitu patogénu [35]. Podobné skúsenosti hlásili aj spojenecké armády – napríklad u britských vojakov bola Q horúčka potvrdená v 6 z 26 prípadov horúčky nejasného pôvodu [36].

Obzvlášť znepokojujúca je však možnosť zneužitia *C. burnetii* ako biologickej zbrane [37–39]. Táto baktéria je pre človeka vysoko infekčná, prenáša sa vzdušnou cestou, dobre odoláva prostrediu a dokáže výrazne oslabiť alebo znefunkčniť ľudský potenciál. Práve tieto vlastnosti boli dôvodom, prečo bola testovaná aj v rámci vojenských programov pred prijatím Dohovoru o biologických zbraniach [37,38]. V Spojených štátoch sa napríklad skúmala v operácii Whitecoat, počas ktorej boli dobrovoľníci cielene vystavení patogénu a následne dôsledne monitorovaní, pričom im bola okamžite poskytnutá antibiotická liečba [1,40]. Testovaný bol tiež účinok bakteriálneho aerosólu

vypusteného z výšky približne 900 metrov [41]. Všetci účastníci boli po expozícii sledovaní aj z hľadiska rozvoja chronickej infekcie. Podobné výskumy prebiehali aj v bývalom Sovietskom zväze [42]. Bolo zistené, že dokáže oslabiť alebo znefunkčniť 23 – 77 % ľudského potenciálu. Preto obava zo zneužitia *C. burnetii* a z možného ohrozenia verejného zdravia viedla k intenzívnym snahám o prevenciu, vrátane vývoja vakcín.

Aké sú symptómy Q horúčky?

Dĺžka inkubačnej doby závisí od veľkosti infekčnej dávky a zvyčajne sa pohybuje v rozmedzí 2 až 3 týždne. Klinické príznaky sa vyvinú len u asi polovice infikovaných osôb. Väčšina akútnych prípadov Q horúčky začína náhlým nástupom jedného alebo viacerých z nasledujúcich príznakov:

- vysoká horúčka (až do 40 – 40,5 °C),
- silná bolesť hlavy,
- celková nevoľnosť a slabosť,
- bolesť svalov a kĺbov
- bolesť hrdla,
- zimnica,
- potenie,
- neproduktívny kašeľ,
- nevoľnosť,
- vracanie,
- hnačka,
- bolesť brucha
- bolesť na hrudníku.



Horúčka zvyčajne pretrváva 1 až 2 týždne a je často sprevádzaná výraznou stratou hmotnosti. U 30-50% pacientov so symptomatickou infekciou sa vyvinie **zápal pľúc**. Väčšina pacientov má tiež abnormálne výsledky biochemických testov funkcie pečene a u niektorých sa vyvinie granulomatózna hepatitída. Prejaviť sa môže aj ako myokarditída (zápal myokardu), splenomegália (zväčšenie sleziny), cholecystitída (zápal žlčníka), mezenterická adenitída (opuchnutie lymfatických žliaz v brušnej dutine), alebo porucha centrálného nervového systému [43, 44]. V priebehu niekoľkých mesiacov sa väčšina pacientov plne zotaví, a to často aj bez akejkoľvek liečby. U 20% pacientov môže pretrvávajúť v podobe syndrómu chronickej únavy, ktorý je charakterizovaný neustálou alebo opakujúcou sa

únavou, nočným potením, silnými bolesťami hlavy, fotofóbiou, bolesťami svalov a kĺbov či zmenami nálady, alebo problémami so spánkom [45] (Pozn: V lekárskej komunite neexistuje konsenzus o patogenéze alebo liečbe syndrómu únavy po prekonaní Q horúčky). Len približne 1 - 2% pacientov s akútnou Q horúčkou podľahne tomuto ochoreniu [46].

U 1 – 5 % pacientov, ktorí prekonali akútnu Q horúčku sa po roku, v niektorých prípadoch až po 20 rokoch od prvej infekcie, môže vyvinúť **chronická (perzistentná) Q horúčka** [47]. Táto perzistentná infekcia pretrváva dlhšie ako 6 mesiacov. Je síce menej častá, avšak je život ohrozujúca. Ohrození sú najmä ľudia s ochoreniami srdcových chlopní, vaskulárnymi aneuryzmami (nebezpečné vydutie cievnej steny) alebo s cievnyimi štepami. Rozvojom chronickej Q horúčky sú ohrozené aj ženy infikované s *C. burnetii* počas tehotenstva a imunokompromitovaní pacienti, ktorí majú potlačené prirodzené obranné mechanizmy. Najčastejším prejavom je zápal vnútornej výstelky srdcových komôr a chlopní – endokarditída. Bez liečby je toto ochorenie smrteľné [46]. Aby sa dosiahol úspešný výsledok je dôležitá včasná diagnóza a dlhodobá antibiotická liečba (najmenej 18 mesiacov). Takže každý, kto prekonala akútnu Q horúčku a má predispozíciu (ochorenie chlopní alebo ciev, imunosuprimovaní pacienti a tehotné ženy) by mal byť najmenej dva roky rutinne sledovaný pomocou sérologických metód, aby sa zabezpečila rýchle rozpoznanie a liečba vyvolanej chronickej formy ochorenia. Medzi ďalšie prejavy chronickej Q horúčky patrí vaskulitída (zápal ciev), osteomyelitída (zápal kostí) alebo zápaly reprodukčných orgánov [47].

Riziko pre tehotné ženy: Infikované tehotné ženy, môžu byť vystavené riziku potratu, narodenia mŕtveho dieťaťa, predčasného pôrodu alebo nízkej pôrodnej hmotnosti dieťaťa.

Aké testy sú dostupné pre diagnostiku Q horúčky?

Bez vhodného laboratórneho vyšetrenia je Q horúčku obtiažné diagnostikovať, lebo svojimi príznakmi sa nápadne podobá chrípke. V skorých štádiách ochorenia sa na diagnostiku odporúčajú sérologické testy v kombinácii s PCR z plnej krvi alebo spúta [48]. V prvých dňoch infekcie (cca do 7 dní po začiatku symptómov)



je PCR vysoko citlivá. Zvyčajne 7-10 dní po nástupe symptómov sú detegovateľné IgM protilátky voči *C. burnetii*. Liečba by sa však mala začať hneď, ako vznikne podozrenie na Q horúčku. Informácie, ako napríklad nedávna cesta na vidiek, kde sa

môžu vyskytovať infikované hospodárske zvieratá, alebo zamestnanie vo vysoko rizikových povolaniach (zmienených vyššie), môžu pomôcť stanoviť správnu diagnózu.

Pre každého podozrivého pacienta by bolo vhodné vyplniť štandardizovaný dotazník:

Zdravotnícke zariadenie	
Dátum prijatia/návštevy lekára	
ADMINISTRATÍVNE ÚDAJE	
Meno	
Vek	
Pohlavie	
PSČ bydliska	
EPIDEMIOLOGICKÉ ÚDAJE	
Povolanie (farmár, pastier, chovateľ, veterinár, pracovník na bitúnku alebo pod.)	
Spôsob života (na vidieku alebo v meste)	
Rizikové faktory (kontakt s hospodárskymi zvieratami - najmä s čerstvo-narodenými alebo ich kožami, konzumácia surového mlieka alebo nepasterizovaného syra počas predchádzajúceho mesiaca, imunodeficiencia)	

KLINICKÉ ÚDAJE	
Dátum nástupu príznakov, horúčka vyššia ako 38,5 °C, bolesť hlavy, bolesti svalov, bolesti kĺbov	
Dýchací systém (dýchavičnosť, kašeľ, expektorácia, hemoptýza, bolesť na hrudníku, auskultácia, abnormality na RTG hrudníka)	
Kožné prejavy (makulopapulárna alebo purpurová erupcia)	
Neurologické prejavy (lumbálna punkcia)	
Srdce (palpitácie, elektrokardiografické alebo echokardiografické abnormality)	
Podávanie antibiotickej liečby a jej výsledok	

Poskytovatelia zdravotnej starostlivosti by mali pri určovaní diagnózy tiež zvážiť výsledky rutinných krvných testov, ako je krvný obraz.

VÝSLEDKY ROZBOROV	
Trombocytopénia s hladinami krvných doštičiek nižšími ako 150 g/liter;	
Hladiny aspartáttransaminázy vyššie alebo rovné 38 IU/liter	
Hladiny alaníntransaminázy vyššie alebo rovné 44 IU/liter)	

Dlhotrvajúca horúčka s nízkym počtom krvných doštičiek, normálnym počtom leukocytov a zvýšenými pečeňovými enzýmami tiež naznačujú prebiehajúcu

akútnu infekciu Q horúčky. Pri podozrení na infekciu a zahájení liečby by sa na potvrdenie diagnózy mali použiť špecializované laboratórne testy.

LABORATÓRNE POTVRDENIE

Diagnóza akútnej Q horúčky

Sérológia

Štandardným referenčným testom na diagnostiku akútnej Q horúčky je nepriama imunofluorescenčná analýza (IFA) alebo enzýmovo-imunosorbentná analýza (ELISA) s použitím antigénov *C. burnetii*. Vo väčšine prípadov je počiatočný titer imunoglobulínov G (IgG) nízky alebo „negatívny“ a vykazuje nárast až po 3 - 6 týždňoch. Odporúčajú sa preto párové vyšetrenia séra. Negatívny výsledok testu počas prvého týždňa ochorenia nevylučuje *C. burnetii* ako pôvodcu.

Pozn: Protilátky proti *C. burnetii* môžu po odznení akútneho ochorenia zostať zvýšené ešte mesiace. Približne 3 % zdravej dospeléj populácie a až 20 % ľudí vo vysoko rizikových profesiách (napr. veterinári, chovatelia dobytka atď.) má zvýšené titre protilátok IgG z predchádzajúcej infekcie *C. burnetii*. Preto, ak sa testuje iba jedna vzorka, môže dôjsť k nesprávnej interpretácii. Párové vzorky odobraté s odstupom 3 až 6 týždňov, ktoré preukážu štvornásobný alebo väčší nárast titra protilátok, poskytujú presnejší dôkaz akútnej Q horúčky [48].

Počas akútnej infekcie sa najskôr detegujú protilátky proti antigénom fázy II (väčšinou až v druhom týždni ochorenia). Protilátky proti antigénom *C. burnetii* fázy I sa objavujú neskôr, po 3-6 týždňoch a naznačujú pokračujúcu expozíciu baktériami [12]. Ešte väčšiu špecifickosť a presnosť v diagnostike Q horúčky možno dosiahnuť monitorovaním hladín protilátok špecifických tried (IgM, IgA a IgG) [49]. Pri akútnej Q horúčke budú mať pacienti protilátky IgG proti fáze II a aj protilátky IgM proti fázam I a II.

Polymerázovej reťazovej reakcie (PCR)

Počas akútnej fázy infekcie je možné testovať vzorky plnej krvi, spúta alebo iného vhodného biologického materiálu (napr. bronchoalveolárna laváž, endotracheálny aspirát) pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR). Táto metóda je najinformatívnejšia v prvom týždni ochorenia, ešte pred vznikom špecifickej protilátkovej odpovede proti *C. burnetii*. Po podaní antibiotickej liečby však citlivosť PCR rýchlo klesá. Pozitívny výsledok PCR je diagnosticky užitočný, avšak negatívny výsledok nevylučuje prítomnosť baktérie. Ak existuje podozrenie na Q horúčku, liečba by nemala byť odkladaná na základe negatívneho PCR testu.

Izolácia buniek C. burnetii

Táto metóda nie je vhodná na rutinnú diagnostiku. Bežné nemocničné postupy izolácie baktérií nedokážu tento mikroorganizmus zachytiť, izoláciu je možné uskutočniť výlučne v špecializovaných laboratóriách. Ide o technicky náročný a časovo zdĺhavý proces, ktorý je možné vykonať iba v laboratóriách s úrovňou biologickej bezpečnosti BSL-3.

Diagnóza chronickej Q horúčky

Sérologicky sa chronická Q horúčka potvrdí prítomnosťou zvýšených hladín protilátok IgG a často aj IgA voči fáze I (pričom IgG fázy I > IgG fázy II), najlepšie aj s identifikovaným ložiskom infekcie (napr. endokarditída). PCR detekcia plnej krvi je menej citlivá a len u 33 – 64 % pacientov s chronickou Q horúčkou potvrdí diagnózu. Preto je stanovenie titrov protilátok v sére preferovanou diagnostickou metódou. Na diagnostiku chronickej Q horúčky sa môže použiť aj imunohistochemia s následnou PCR analýzou biopsie z miesta aktívnej infekcie. Takéto vyšetrenie je vhodné najmä u pacientov, ktorí podstupujú operáciu výmeny chlopne alebo u pacientov s hepatitídou [50].

Ako sa Q horúčka lieči?

Antibiotická liečba by mala byť zahájená už pri klinickom podozrení na toto ochorenie po objavení príznakov ochorenia. Neodporúča sa ale pacientom, ktorí sú asymptomatickí alebo ktorí sa už zotavili z choroby. Na prevenciu Q horúčky po známej expozícii a pred nástupom príznakov nie je zatiaľ k dispozícii žiadna profylaktická antimikrobiálna liečba. Takéto pokusy by pravdepodobne len predĺžili inkubačnú dobu o niekoľko dní, ale nezabránili by infekcii.



Odporúčaná liečba akútnej Q horúčky (*Pred predpísaním akéhokoľvek tu uvedeného lieku si prečítajte príbalový leták. Odporúča sa tiež konzultácia so špecialistom na infekčné ochorenia.*)

Prvou voľbou pri liečbe dospelých pacientov (s výnimkou tehotných žien) a detí nad 8 rokov je antibiotikum doxycyklín (zo skupiny tetracyklínov). Je najúčinnější v prevencii závažných komplikácií. Ak sa začne v priebehu prvých troch dní od objavenia príznakov, horúčka zvyčajne ustúpi do 72 hodín. Alternatívou pre pacientov alergických na tetracyklíny sú makrolidy (napr. azitromycín), alebo po konzultácii so špecialistom na infekčné choroby - moxifloxacín, klarithromycín, trimethoprim/sulfamethoxazole alebo rifampicín. U detí mladších ako 8 rokov môže byť podávaný kotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Ten sa odporúča použiť aj u tehotných žien, nie však po 32. týždni tehotenstva [51].

Odporúčaná liečba chronickej Q horúčky

Sérologické monitorovanie pacienta s chronickou Q horúčkou by sa vždy malo vykonávať v spolupráci so špecialistom na infekčné ochorenia. Zvyčajne sa podáva doxycyklín spolu s hydroxychlorochínom [51].

Ako zabrániť šíreniu Q horúčky?

Q horúčka patrí k najdrahším a najzávažnejším infekčným ochoreniam [52]. Vedie k významným ekonomickým stratám, a to nielen v dôsledku dlhodobej pracovnej neschopnosti a liečby infikovaných pracovníkov, ale aj zníženej produkcie mlieka prípadne nerealizovaného reprodukčného potenciálu hospodárskych zvierat následkom potratov či mŕtvo narodených mláďat.

Bezpečnosť a ochranu zdravia obyvateľstva je preto nutné zamerať na dôslednú diagnostiku a prevenciu, a to najmä u rizikových skupín [48]. Pracovníci, ktorí prichádzajú do styku so zvieratami, živočíšnymi výrobkami a živočíšnym odpadom, by mali byť informovaní o tejto chorobe, jej príznakoch a povahe rizika. Chované zvieratá by mali byť rutinne testované a sekundárne produkty pôrodu efektívne likvidované. S cieľom znížiť riziko vzniku ohnisk nákazy u ľudí, by chovné zariadenia nemali byť umiestnené v blízkosti husto obývaných oblastí a vyprodukované mlieko by malo byť vždy pasterizované. Odporúča sa tiež, aby zamestnanci takýchto zariadení boli pravidelne testovaní a v prípade potreby, bola zahájená účinná liečba [29,53].

Riziko infekcie je možné znížiť prostredníctvom:

- zavedenia bezpečnostných opatrení na ochranu osôb,
- zvýšenia hygieny na pracovisku, a
- očkovaní pracovníkov.

Najdôležitejšie sú opatrenia na ochranu osôb, ktoré minimalizujú riziko infekcie a zabraňujú jej šíreniu na pracoviskách. V prípade prepuknutia infekcie by všetci pracovníci:

- Mali byť dôsledne vyškolení v dezinfekčných a sterilizačných postupoch.
- Mali by si pravidelne umývať a dezinfikovať ruky.
- Na pracovisku by nemali jesť, piť a fajčiť.
- Mali by neustále používať ochranné pomôcky vrátane pracovného odevu obuvi a jednorazových rukavíc, ako aj vhodných masiek alebo respirátorov FFP3, ktoré zabraňujú vdychnutiu infikovaného aerosólu.
- Kontaminovaný odev by pred praním mali dezinfikovať v autokláve alebo prať v horúcej vode a nikdy ho nenosiť do obydlí či verejných priestorov.

Pracoviská musia mať preto vypracovaný a implementovaný hygienický plán pre rutinnú dezinfekciu, sterilizáciu povrchov a osobnú hygienu. Musia výrazne obmedziť vstup do priestorov so zvýšeným rizikom Q horúčky (ustajnenie potenciálne infikovaných zvierat alebo zvierat v karanténe či v infekčných zverincoch a laboratóriách). Všetky povrchy v týchto priestoroch, vrátane podláh a stien, ktoré by mohli byť kontaminované tekutinami alebo exkrementami infikovaných zvierat, sa musia pravidelne dezinfikovať vhodnými postupmi. Pôrody by sa mali uskutočniť v samostatných, ľahko dezinfikovateľných miestnostiach a všetky zvyšky bezpečne likvidovať. Infekčný odpad by sa najskôr mal vložiť do nádob odolných voči prepichnutiu a úniku, zreteľne označiť a sterilizovať pred finálnou likvidáciou v spaľovniach biologického odpadu. Podobne by sa mali likvidovať aj uhynuté zvieratá. Exkrementy zvierat by sa mali najskôr kompostovať a až následne rozprestierať na pôdu, a aj to len za vhodných poveternostných podmienok, aby sa predišlo šíreniu prostredníctvom aerosólu.

Očkovanie

Očkovanie exponovanej populácie by bolo najúčinnnejším opatrením voči šíreniu Q horúčky medzi obyvateľstvom [54]. Aj keď klinické údaje sú nedostatočné, očkovanie by sa malo zvážiť najmä u osôb s vyšším rizikom rozvoja chronickej formy ohorenia, teda najmä u imunokompromitovaných pacientov a osôb s poruchami srdcových chlopní, arteriálnymi aneuryzmami či s vaskulárnym štepom [55]. V súčasnosti však vo svete existuje len jediná komerčne dostupná vakcína voči Q horúčke pre očkovanie ľudí. Ide o vysokopurifikovanú a formalínom inaktivovanú korpuskulárnu vakcínu Q-VAX® pripravenú v Commonwealth Serum Laboratories (Sequirus Australia) z buniek *C. burnetii*

kmeňa Henzerling vo fáze I [56], ktorá je od roku 1989 licencovaná v Austrálii [52]. Keďže táto vakcína preukázala vysokú účinnosť voči akútnej forme infekcie [57–59], ktorá pretrváva minimálne po dobu piatich rokov [60], mohla táto krajina v roku 2002 zahájiť národný vakcinačný program pre ohrozené skupiny obyvateľstva. Tým sa v Austrálii výrazne obmedzilo šírenie Q horúčky [61].

Do EÚ sa však môže do viesť len za mimoriadnych okolností a pred jej aplikáciou je potrebné uskutočniť kožný test. U senzibilizovaných osôb, ktoré už prišli do styku s pôvodcom nákazy, totiž dochádzalo k zvýšenému výskytu miestnych či systémových reakcií. Z vakcinácie ich je preto nutné vylúčiť. Napríklad v nedávnej rozsiahlej štúdii v Holandsku, bolo týmto testom a sérologickým vyšetrením vylúčených z očkovania až 22% osôb [62].

Národné referenčné centrum pre surveillance a laboratórnu diagnostiku rickettsiôz v spolupráci s Virologickým ústavom BMC SAV, v.v.i vyvíja acelulárnu (pozn. bez buniek) vakcínu. Ochranné antigény sú získané extrakciou. Celé bunky baktérie sa v nej nenachádzajú. Nie je teda pripravená prostredníctvom mRNA technológie. Je tvorená zmesou proteínov, peptidov a lipopolysacharidov s veľmi nízkym obsahom endotoxínu [63]. Tento typ chemovakcíny je bezpečnejší ako klasické korpuskulárne vakcíny, a pritom vyvoláva robustnú protilátkovú odpoveď s minimom vedľajších účinkov [64].

Referencie

1. Benenson AS, Tigertt WD. Studies on Q fever in man. *Trans Assoc Am Physicians*, 1956;69:98-104.
2. Fiset P, Woodward TE. Q Fever. In: Evans AS, Feldman HA. *Bacterial Infections of Humans*. Boston, MA: Springer US; 1982. s. 435-448.
3. Marrie TJ. Q fever - a review. *Can Vet J*, 1990;31(8):555-563.
4. Hornstra HM, Priestley RA, Georgia SM, a kol. Rapid typing of *Coxiella burnetii*. *PLoS One*, 2011;6(11):e26201.
5. Massung RF, Dasch GA, Ereemeeva ME. Rickettsia and *Coxiella*. In: Budowle B, Schutzer SE, Breeze RG, a kol. *Microbial Forensics*, 2nd edition. Cambridge, MA: Academic Press US; 2011. s. 277-295.
6. Gürtler L, Bauerfeind U, Blümel J, a kol. *Coxiella burnetii* - Pathogenic Agent of Q (Query) Fever. *Transfus Med Hemotherapy*, 2014;41(1):60-72.
7. Howe D, Mallavia LP. *Coxiella burnetii* exhibits morphological change and delays phagolysosomal fusion after internalization by J774A.1 cells. *Infect Immun*, 2000;68(7):3815-3821.
8. Minnick MF, Raghavan R. Developmental biology of *Coxiella burnetii*. In: Toman R, Heinzen R, Samuel J, a kol. *Coxiella burnetii: Recent advances and new perspectives in research of the Q Fever bacterium: Advances in experimental medicine and biology* (vol 984). Dordrecht: Springer; 2012. s. 231-248.
9. Hotta A, Kawamura M, To H, a kol. Phase variation analysis of *Coxiella burnetii* during serial passage in cell culture by use of monoclonal antibodies. *Infect Immun*, 2002;70(8):4747-4749.
10. Toman R, Skultety L, Ftacek P, a kol. NMR study of virenose and dihydrohydroxystreptose isolated from *Coxiella burnetii* phase I lipopolysaccharide. *Carbohydr Res*, 1998;306(1-2):291-296.
11. Ftáček P, Skultéty L, Toman R, a kol. Phase variation of *Coxiella burnetii* strain Priscilla: Influence of this phenomenon on biochemical features of its lipopolysaccharide. *J Endotoxin Res*, 2000;6(5):369-376.
12. Slabá K, Škultéty L, Toman R. Efficiency of various serological techniques for diagnosing *Coxiella burnetii* infection. *Acta Virol*, 2005;49(2):123-127.
13. Clark IA. Resistance to *Babesia* spp. and plasmodium sp. in mice pretreated with an extract of *Coxiella burnetii*. *Infect Immun*, 1979;24(2):319-325.
14. Kelly MT, Granger DL, Ribi E, a kol. Strain SM, Stoenner HG. Tumor

- regression with Q fever rickettsiae and a mycobacterial glycolipid. *Cancer Immunol Immunother*, 1976;1(3):187-191.
15. Rolph MS, Mahalingam S, Cowden WB. Nonspecific antiviral immunity by formalin-fixed *Coxiella burnetii* is enhanced in the absence of nitric oxide. *Virology*, 2004;326(1):1-5.
 16. Waag DM, Kende M, Damrow TA, a kol. Injection of inactivated phase I *Coxiella burnetii* increases non-specific resistance to infection and stimulates lymphokine production in mice. *Ann N Y Acad Sci*, 1990;590(1):203-214.
 17. Zvilich M, Williams JC, Waag D, a kol. Characterization of the non-specific humoral and cellular antiviral immunity stimulated by the chloroform-methanol residue (CMR) fraction of *Coxiella burnetii*. *Antiviral Res*, 1995;27(4):389-404.
 18. Koster FT, Williams JC, Goodwin JS. Cellular immunity in Q fever: modulation of responsiveness by a suppressor T cell-monocyte circuit. *J Immunol*, 1985;135(2):1067-1072.
 19. Ochoa-Repáraz J, Sentissi J, Trunkle T, a kol. Attenuated *Coxiella burnetii* phase II causes a febrile response in gamma interferon knockout and Toll-like receptor 2 knockout mice and protects against reinfection. *Infect Immun*, 2007; 75(12):5845-58.
 20. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Seminar Q fever. *Lancet*, 2006;367(9511):679-688.
 21. Arricau-Bouvery N, Rodolakis A. Is Q Fever an emerging or re-emerging zoonosis? *Vet Res*, 2005;36(3):327-349.
 22. Shapiro AJ, Bosward KL, Heller J, a kol. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in domesticated and feral cats in eastern Australia. *Vet Microbiol*, 2015;177(1-2):154-161.
 23. Špitalská E, Sparagano O, Stanko M, a kol. Diversity of *Coxiella*-like and *Francisella*-like endosymbionts, and *Rickettsia* spp., *Coxiella burnetii* as pathogens in the tick populations of Slovakia, Central Europe. *Ticks Tick Borne Dis*, 2018;9(5):1207-1211.
 24. Van den Brom R, van Engelen E, Roest HIJ, a kol. *Coxiella burnetii* infections in sheep or goats: an opinionated review. *Vet Microbiol*, 2015;181(1-2):119-129.
 25. Roest HIJ, Bossers A, van Zijderveld FG, a kol. Clinical microbiology of *Coxiella burnetii* and relevant aspects for the diagnosis and control of the zoonotic disease Q fever. *Vet Q*, 2013;33(3):148-160.
 26. Honarmand H. Q fever: An old but still a poorly understood disease. *Interdiscip Perspect Infect Dis*, 2012;2012:Article ID 131932.
 27. Gyuranecz M, Sulyok KM, Balla E, a kol. Q fever epidemic in Hungary, April to July 2013. *Eurosurveillance*, 2014;19(30):9-13.

28. Rodolakis A, Berri M, He C, a kol. Comparison of *Coxiella burnetii* shedding in milk of dairy bovine, caprine, and ovine herds. *J Dairy Sci*, 2007;90(12):5352-5360.
29. Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, a kol. Diagnosis and management of Q fever - United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q fever working group. *MMWR Recomm Reports*, 2013;62:1-23.
30. Raoult D, Marrie TJ, Mege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis*, 2005;5(4):219-226.
31. Esmaeili S, Mostafavi E, Shahdordizadeh M, a kol. A seroepidemiological survey of Q fever among sheep in Mazandaran province, northern Iran. *Ann Agric Environ Med*, 2013;20(4):708-710.
32. Esmaeili S, Pourhossein B, Gouya MM, a kol. Seroepidemiological survey of Q fever and brucellosis in Kurdistan province, western Iran. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2014;14(1):41-45.
33. Royal J, Riddle MS, Mohareb E, a kol. Seroepidemiologic survey for *Coxiella burnetii* among US military personnel deployed to southwest and central asia in 2005. *Am J Trop Med Hyg*, 2013;89(5):991-995.
34. Anderson AD, Baker TR, Littrell AC, a kol. Seroepidemiologic survey for *Coxiella burnetii* among hospitalized US troops deployed to Iraq. *Zoonoses Public Health*, 2011;58(4):276-283.
35. Faix DJ, Harrison DJ, Riddle MS, a kol. Outbreak of Q fever among US military in western Iraq, June–July 2005. *Clin Infect Dis*, 2008;46(7):e65–e68.
36. Bailey MS, Trinick TR, Dunbar JA, a kol. Undifferentiated febrile illnesses amongst british troops in Helmand, Afghanistan. *J R Army Med Corps*, 2011;157(2):150-155.
37. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, a kol. Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis*, 2003;3(11):709-721.
38. Martin J, Christopher G, Eitzen E. History of biological weapons: from poisoned darts to intentional epidemics. In: Dembek ZF. Textbooks of military medicine. Medical aspects of biological warfare, Washington, DC: Borden Institute; 2007. s. 1-20.
39. Oyston PCF, Davies C. Q fever: the neglected biothreat agent. *J Med Microbiol*, 2011;60(1):9-21.
40. Pittman PR, Norris SL, Coonan KM, a kol. An assessment of health status among medical research volunteers who served in the project whitecoat program at Fort Detrick, Maryland. *Mil Med*, 2005;170(3):183-187.
41. Bellamy RJ. Bioterrorism. *QJM*, 2001;94(4):227-234.
42. Shoham D, Wolfson Z. The Russian biological weapons program: Vanished or disappeared? *Crit Rev Microbiol*, 2004;30(4):241-261.
43. Cutler SJ, Bouzid M, Cutler RR. Q fever. *J Infect*. 2007;54(4):313-318.

44. Bielawska-Drozd A, Cieslik P, Mirski T, a kol. Q fever - selected issues. *Ann Agric Environ Med*, 2013;20(2):222-232.
45. Morroy G, Keijmel SP, Delsing CE, a kol. Fatigue following acute Q-fever: A systematic literature review. *PLoS One*, 2016;11(5):e0155884.
46. Melenotte C, Protopopescu C, Million M, a kol. Clinical features and complications of *Coxiella burnetii* infections from the french national reference center for Q Fever. *JAMA Netw open*, 2018;1(4):e181580.
47. Brouqui P. Chronic Q fever. *Arch Intern Med*, 1993;153(5):642-648.
48. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol*, 1998; 36(7):1823-34.
49. Fournier PE, Raoult D. Predominant immunoglobulin A response to phase II antigen of *Coxiella burnetii* in acute Q fever. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1999; 6(2):173-7.
50. Kampschreur LM, Wegdam-Blans MC, Wever PC, a kol. Dutch Q Fever Consensus Group. Chronic Q fever diagnosis— consensus guideline versus expert opinion. *Emerg Infect Dis*, 2015;21(7):1183-8.
51. Kersh GJ. Antimicrobial therapies for Q fever. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2013;11(11):1207-14.
52. Garner MG, Longbottom HM, Cannon RM, a kol. A review of Q fever in Australia 1991-1994. *Aust N Z J Public Health*, 1997;21(7):722-730.
53. Plummer PJ, McClure JT, Menzies P, a kol. Management of *Coxiella burnetii* infection in livestock populations and the associated zoonotic risk: A consensus statement. *J Vet Intern Med*, 2018;32(5):1481-1494.
54. Porter SR, Czaplicki G, Mainil J, a kol. Q Fever: Current state of knowledge and perspectives of research of a neglected zoonosis. *Int J Microbiol*, 2011;2011:1-22.
55. Forland F, Jansen A, de Carvalho Gomes H, a kol. Risk assessment on Q fever. Stockholm; European Centre for Disease Prevention and Control; 2010.
56. Marmion B. Q fever: the long journey to control by vaccination. *Med J Aust*, 2007;186(4):164-166.
57. Gefenaité G, Munster JM, van Houdt R, a kol. Effectiveness of the Q fever vaccine: A meta-analysis. *Vaccine*, 2011;29(3):395-398.
58. Sellens E, Norris JM, Dhand NK, a kol. Q Fever Knowledge, Attitudes and vaccination status of Australia's veterinary workforce in 2014. *PLoS One*, 2016;11(1):e0146819.
59. Sellens E, Norris JM, Dhand NK, a kol. Willingness of veterinarians in Australia to recommend Q fever vaccination in veterinary personnel: Implications for workplace health and safety compliance. *PLoS One*, 2018;13(6):e0198421.
60. Kersh GJ, Fitzpatrick KA, Self JS, a kol. Long-term immune responses to

- Coxiella burnetii after vaccination. *Clin Vaccine Immunol*, 2013;20(2):129-133.
61. Gidding HF, Wallace C, Lawrence GL, a kol. Australia's national Q fever vaccination program. *Vaccine*, 2009;27(14):2037-2041.
 62. Isken LD, Kraaij-Dirkzwager M, Vermeer-de Bondt PE, a kol. Implementation of a Q fever vaccination program for high-risk patients in the Netherlands. *Vaccine*. 2013 May 28;31(23):2617-22. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.03.062. Epub 2013 Apr 11. PMID: 23583810.
 63. Flores-Ramírez G, Kmeťová M, Danchenko M, a kol. Protein composition of the phase I Coxiella burnetii soluble antigen prepared by extraction with trichloroacetic acid. *Acta Virol*, 2017;61:361-368.
 64. Kazár J, Brezina R, Palanová A, a kol. Immunogenicity and reactogenicity of a Q fever chemovaccine in persons professionally exposed to Q fever in Czechoslovakia. *Bull World Health Organ*, 1982;60(3):389-394.

Príloha 1 - Štandardizovaný dotazník

Zdravotnícke zariadenie	
Dátum prijatia/návštevy lekára	
ADMINISTRATÍVNE ÚDAJE	
Meno	
Vek	
Pohlavie	
PSČ bydliska	
EPIDEMIOLOGICKÉ ÚDAJE	
Povolanie (farmár, pastier, chovateľ, veterinár, pracovník na bitúnku alebo pod.)	
Spôsob života (na vidieku alebo v meste)	
Rizikové faktory (kontakt s hospodárskymi zvieratami - najmä s čerstvo-narodenými alebo ich kožami, konzumácia surového mlieka alebo nepasterizovaného syra počas predchádzajúceho mesiaca, imunodeficiencia)	
KLINICKÉ ÚDAJE	
Dátum nástupu príznakov, horúčka vyššia ako 38,5 °C, bolesť hlavy, bolesti svalov, bolesti kĺbov	
Dýchací systém (dýchavičnosť, kašeľ, expektorácia, hemoptýza, bolesť na hrudníku, auskultácia, abnormality na RTG hrudníka)	
Kožné prejavy (makulopapulárna alebo purpurová erupcia)	
Neurologické prejavy (lumbálna punkcia)	
Srdce (palpitácie, elektrokardiografické alebo echokardiografické abnormality)	
Podávanie antibiotickej liečby a jej výsledok	

VÝSLEDKY ROZBOROV	
Trombocytopénia s hladinami krvných doštičiek nižšími ako 150 g/liter;	
Hladiny aspartáttransaminázy vyššie alebo rovné 38 IU/liter	
Hladiny alaníntransaminázy vyššie alebo rovné 44 IU/liter)	



ISBN: 978 – 80 – 975137 – 0 - 2