

## Legionarska bolest: praktični pristup dijagnostici i liječenju

### *Legionnaires' Disease: A Practical Approach to Diagnostics and Treatment*

Ilija Kuzman, Ivan Puljiz

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

**Sažetak** Legionele redovito koloniziraju različite vodoopskrbne sustave i uređaje, a čovjek se inficira inhalacijom kontaminiranog vodenog aerosola. Od legionarske bolesti oboljevaju sve dobne skupine, a češće stariji ljudi, poglavito oni s kroničnim bolestima srca, pluća i bubrega, no posebno su ugroženi bolesnici s oslabljenim imunim sustavom. Legionela je odgovorna za 2 do 15% pneumonija u općoj populaciji. Nema pouzdanih kliničkih, laboratorijskih ili radioloških pokazatelja kojima se sa sigurnošću može razlikovati legionarska bolest od drugih pneumonija, pa kliničku sumnju uvijek treba potvrditi specifičnim laboratorijskim testovima (kultura, otkrivanje antigena u respiratornom sekretu ili u mokraći, serološki testovi, molekularna dijagnostika). U kliničkom je radu osobito praktičan i pouzdan brzi test za otkrivanje antigena legionele u urinu.

U liječenju legionarske bolesti najvažnije je što prije primijeniti odgovarajući antibiotik. Međutim, *L. pneumophila*, kao i drugi uzročnici pneumonija, u svakodnevnom se kliničkom radu malokad dijagnosticira na početku bolesti, kada se započinje antimikrobno liječenje. Budući da su legionele relativno česti uzročnici upale pluća, razumno je i racionalno pri empirijskom liječenju pneumonija, posebno atipičnih, upotrijebiti antibiotik koji je učinkovit i protiv legionela. Novi makrolidi, posebno azitromicin, in vitro i u eksperimentalnom modelu imaju bolju aktivnost od eritromicina koji se tradicionalno preporučuje u liječenju legionarske bolesti. U liječenju se uspješno upotrebljavaju i fluorokinoloni te doksiciklin i rifampicin. Zakašnjenje u primjeni učinkovitog antibiotika rezultira lošom prognozom. Zato svi bolesnici s težom kliničkom slikom pneumonije ili težim pratećim kroničnim bolestima i oslabljenim imunim sustavom u inicijalnom empirijskom liječenju zahtijevaju antibiotik s dobrim učinkom na legionelu. Naše kliničko iskustvo pokazuje da je pravodobno započeto liječenje legionarske bolesti azitromicinom klinički uspješno i ključno za ishod bolesti.

**Ključne riječi:** legionarska bolest, *Legionella pneumophila*, makrolidi, fluorokinoloni

**Summary** *Legionellae* regularly colonise water supply systems and devices, and people are infected through the inhalation of a contaminated water aerosol. Legionnaires' disease affects all age groups and more often elderly people, particularly those with chronic cardiac, pulmonary and renal diseases. Immunocompromised patients are at especially high risk. Legionella is responsible for 2 to 15% of pneumonias in the general population. There are no reliable clinical, laboratory or radiological indicators that could with certainty differentiate legionnaires' disease from other pneumonias. Consequently, clinical doubts should be always confirmed with special laboratory tests (culture, detection of antigen in respiratory secretion or urine, serologic tests, molecular diagnostics). Legionella urinary antigen test is especially convenient and reliable in clinical practice.

The appropriate antibiotic should be administered in the treatment of legionnaires' disease as early as possible. However, *L. pneumophila*, as many other causes of pneumonia, is rarely diagnosed at the onset of the disease when the antimicrobial treatment is initiated. Since legionellae have been relatively frequently reported as causative agents of pneumonia, it is advisable and rational to use legionella-efficient antibiotics in the empirical treatment of pneumonia, and particularly of atypical pneumonias. New macrolides, and especially azithromycin, exhibit better activity in vitro and in the experimental model than erythromycin, which is traditionally recommended for the treatment of legionnaires' disease. Fluoroquinolones, doxycycline and rifampicin have been also successfully used. A delayed administration of an efficient antibiotic results in a bad prognosis. Therefore, all patients with a more severe clinical picture or severe accompanying chronic diseases and compromised immunity require an antibiotic efficient against legionella during the onset of the treatment. Our clinical experience shows that a timely treatment of legionella with azithromycin has been successful and crucial for the outcome of the disease.

**Key words:** legionnaires' disease, *Legionella pneumophila*, macrolides, fluoroquinolones

## Definicija i napomene o uzročniku

Legioneloze su bolesti koje uzrokuju legionele. Najvažnija je *Legionella pneumophila*, uzročnik atipične pneumonije, koja se naziva legionarskom bolešću. Osim pneumonije, ona uzrokuje i kratkotrajnu respiratornu bolest gornjeg dijela dišnog sustava (pontijačna vrućica). *L. pneumophila* važan je uzročnik pneumonija iz opće populacije, ali i bolničkih, a redovito se pojavljuje epidemijski i sporadično. Legionarska bolest poznata je u srpnju 1976. godine, kada se pojavila epidemijski među američkim ratnim veteranima (legionarima), a već iduće godine izoliran je uzročnik koji je zbog toga nazvan *Legionella pneumophila* (1). Bolest je izbila za vrijeme održavanja konferencije u jednome luksuznom hotelu u Philadelphiji. Od upale pluća obolio je 221 legionar, odnosno 9% od svih sudionika konferencije, a umrli su 34. Smrtnost je, dakle, iznosila 15% (2).

Do sada je poznato i u rod *Legionella*, porodice *Legionellaceae* klasificirano više od 40 vrsta legionela s više od 60 seroloških skupina, a i dalje se otkrivaju nove vrste. No, najvažnija je i za čovjeka najpatogenija *L. pneumophila*, odgovorna za 85 do 90% svih infekcija koje uzrokuju legionele. Ona uključuje 14 antigenski različitih skupina, od kojih je kudikamo najvažniji serotip 1, a potom 4 i 6. Iako je *L. pneumophila* sinonim za legioneloze, i druge vrste legionela uzrokuju bolesti u ljudi. No, one su odgovorne samo za 10 do 15% svih legioneloza, a među njima su najvažnije *L. micdadei*, *L. bozemanii* i *L. dumoffii* koje su uzročnici bolesti u imunokompromitiranih bolesnika (3).

*L. pneumophila* je pleomorfna, aerobna, gram-negativna bakterija, smještena intracelularno. Budući da je unutarstanični mikroorganizam, legionela nema staničnu stijenku, iz čega proistječu njezina najvažnija patogenetska i klinička obilježja te otpornost prema betalaktamskim antibioticima. Legionele su vrlo zahtjevne za uzgoj. Ne rastu na uobičajenim hranjivim podlogama, nego samo na specijalnim hraniljivim obogaćenim hemoglobinom i s dodatkom željeza i aminokiseline L-cisteina (3, 4).

## Epidemiološke značajke

Legionele su ubikvitarni mikroorganizmi, rasprostranjeni posvuda, a osobito se lako održavaju i razmnožavaju u vodi i vlažnome tlu. Malen je broj legionela u prirodnim vodenim sustavima (potoci, rijeke, jezera i termalni izvori). No, u velikom broju koloniziraju različite vodoopskrbne sustave koje je čovjek izgradio da mu služe (vodovodi, rezervoari, tornjevi, uređaji za zagrijavanje, hlađenje i isparavanje vode i ovlaživanje zraka). Kada su uvjeti u tim sustavima povoljni za rast i razmnožavanje, legionele se namnože toliko da vodeni aerosol postane infektivan za ljude. Tomu osobito pogoduje dulji zastoj vode u cirkulaciji, hidranti i slijepi završetci cijevi, temperatura vode od 20 do 40 °C, korozija cijevi sa stvaranjem mulja i odgovarajuća

mikroflora (modrozeleno alge i amebe). Tada postoji mogućnost i za epidemijsko izbijanje bolesti. Glavni su izvori infekcije sustavi za zagrijavanje vode, poglavito zbog dotrajalosti i nepostizanja odgovarajuće temperature u cijelom sustavu (3, 5, 6).

U početku se legionarska bolest povezivala samo s epidemijama turista i putnika, hotelskih gostiju, posjetitelja i zaposlenika u velikim poslovnim zgradama i klubovima te u bolesnika u bolnicama (3, 4). Pri epidemijskoj pojavi bolest se lakše prepoznaje i dijagnosticira. No, danas je poznato da su sporadični slučajevi bolesti mnogo brojniji, ali se teže otkrivaju. Nastaju i bez posebne izloženosti vodenom aerosolu u navedenim objektima, a povezani su s infekcijom u vlastitome domu, na radnome mjestu ili s vodom za piće (3, 7).

Još nije posve jasno koji osnovni čimbenik pokreće infekciju, odnosno je li presudna količina i patogena agresivnost uzročnika, intenzitet izloženosti ili poticajna stanja, odnosno neotpornost domaćina (3, 6). Za legionarsku je bolest karakteristično izrazito sezonsvo. Većina se epidemija i sporadičnih slučajeva pojavljuje u toplijem dijelu godine, najčešće u kolovozu i rujnu. To se objašnjava ljetnim, epidemiološki povoljnijim okolnostima za razmnožavanje legionela, ali i lakšim prijenosom, te češćom i intenzivnijom izloženosti čovjeka vodenom aerosolu (3-5, 8).

Legionele se prenose inhalacijom kontaminiranoga vodenog aerosola i vjerojatno mikroaspiracijom i izravnom inokulacijom u pluća (posebno u bolnicama pri različitim medicinskim zahvatima), a nema prijenosa s čovjeka na čovjeka (5).

Od legionarske bolesti obolijevaju sve dobne skupine, djeca vrlo rijetko, a učestalije stariji ljudi, poglavito oni s kroničnim bolestima pluća, srca i bubrega. Posebno su ugroženi bolesnici s oslabljenim imunim sustavom i nakon presadbe organa, poglavito bubrega. Bolest je otprilike triput učestalija u muškaraca nego u žena, a u rizične čimbenike ubrajaju se i starija životna dob, pušenje i alkoholizam. No, obolijevaju i posve zdrave osobe, bez poznatih rizičnih čimbenika (3, 4, 9).

Legionarska se bolest pojavljuje u obliku manjih ili vrlo velikih epidemija (sa stotinama oboljelih), stalno je prisutna i kao sporadična pojava, te kao bolnička infekcija. Legionele su relativno česti uzročnici pneumonija u cijelome svijetu, a odgovorne su za 2 do 15% pneumonija u općoj populaciji (3, 6, 10). U jednom je našem kliničkom istraživanju legionarska bolest serološki dijagnosticirana u 15 od 185 bolesnika koji su serološki testirani, što iznosi 8,1% (4). Učestalost najviše ovisi o promatranoj populacijskoj skupini, podneblju, sezoni, ali i o mogućnostima laboratorijske etiološke dijagnostike. Zato je teško utvrditi pravu incidenciju bolesti.

Danas se u većini kliničkih istraživanja legionele nalaze među tri ili četiri glavna uzročnika pneumonija. U SAD-u godišnje obolijeva 25.000 do 50.000 ljudi, a 10 do

20% osoba u odrasloj dobi ima specifična protutijela (9).

U Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu legionarska se bolest dijagnosticira i liječi još od godine 1978. Od tada se redovito pojavljuje, uglavnom sporadično, a zabilježeno je i nekoliko manjih epidemija (4, 8, 11-13).

## Patogeneza

Legionele ulaze u pluća inhalacijom ili aspiracijom (5). Alveolarni makrofazi, koji čine osnovnu obranu od mikroorganizama što dospjevaju u alveole, fagocitiraju i legionele. Fagocitoza i unutarstanični rast i razmnožavanje legionela ključni su momenti u patogenezi legioneloza. Makrofazi inficirani legionelama izlučuju citokine koji s drugim posrednicima upale privlače polimorfonuklearne leukocite i monocite iz krvnog optjecaja na mjesto infekcije, pri čemu se monociti transformiraju u makrofage koji također fagocitiraju legionele. Oštećenje tkiva uvjetovano je produkcijom citokina i upalnim odgovorom, više nego izravnim invazivnim djelovanjem legionela. Interleukin 1 je najvažniji, a odgovoran je za vrlo visoku temperaturu u legionarskoj bolesti (3).

Istraživanja *in vitro* upućuju na to da humoralna imunost nema važniju ulogu u obrani domaćina, jer specifična protutijela ne zaustavljaju unutarstaničnu replikaciju legionela u alveolarnim makrofazima i monocitima. Stanična je imunost osnovna i stvarna obrana od infekcije. Zato je legionarska bolest mnogo češća i mnogo teža u bolesnika s oštećenom staničnom imunošću, uključujući stanje nakon presadbe organa i dugotrajno liječenje kortikosteroidima (9).

Najveće patološke promjene događaju se u plućima, iako mogu biti zahvaćeni i drugi organi. Najčešće je to akutna fibrinopurulentna upala s mnogo makrofaga, neutrofila i eritrocita pomiješanih s fibrozim eksudatom. Upalne promjene nalaze se i u intersticiju pluća. Budući da se fagocitozom legionele ne odstranjuju, dapače, vrlo brzo se razmnožavaju, fagociti ih krvnom cirkulacijom iz pluća raznose i u druge organe. U tim su organima upalne promjene mnogo manje i nisu specifične (3).

## Klinička slika legionarske bolesti

*L. pneumophila* uzrokuje dva različita klinička oblika bolesti: pneumoniju koja se naziva legionarskom bolešću i kratkotrajnu febrilnu bolest koja se još uvijek prema mjestu prvog pojavljivanja naziva "Pontiac fever" (pontijačna vrućica). Legioneloze su multisistemske bolesti, pa se, uz pneumoniju, često nalaze simptomi i znakovi zahvaćenosti i drugih organskih sustava.

Legionarska bolest pojavljuje se sporadično i epidemijski, u nekim područjima i endemijski - u prethodno zdravih ljudi, u onih s poticajnim stanjima

i kroničnim bolestima te kao važna infekcija u imunokompromitiranih bolesnika. Klinički se također očituje različitom težinom i pojavnosti, od blagih oblika do vrlo teških pneumonija s visokom stopom smrtnosti, a morfološki kao intersticijska, bronhopneumonija ili s lobarnom konsolidacijom. Na početku bolesti klinički se poglavito prikazuje kao atipična upala pluća. No, u prosjeku je teža od ostalih atipičnih, pa i od pneumokokne pneumonije (3, 4, 14).

Inkubacija legionarske bolesti iznosi 2 do 10 dana, a u imunokompromitiranih bolesnika može biti i dulja. Bolest izbija vrlo naglo. Prvi je simptom povišena temperatura, koja je najčešće vrlo visoka, nerijetko viša od 41 °C, a praćena je zimicom i tresavicom. Jače su izraženi i drugi opći simptomi, kao vrlo jaka glavobolja, mialgije i artralije, opća slabost, mučnina i povraćanje, a izostaju kataralni simptomi gornjeg dijela dišnog sustava. U početku bolesnik ne kašlje, a nakon 2 do 5 dana pojavljuje se suhi nadražajni kašalj (3, 4).

S pojavom kašlja registriraju se i drugi respiratorni simptomi, kao pleuralna bol, dispneja i tahipneja, a podražajni kašalj postupno postaje produktivan. Kliničku sliku bolesti pogoršavaju povraćanje i proljev, koji se često pojavljuju (tablica 1).

Tablica 1. Učestalost kliničkih simptoma i znakova u legionarskoj bolesti

Simptomi	Različita klinička istraživanja (%)	Naši nalazi (%)
Vrućica	>95	100
Temperatura >40,5 °C	30 - 40	47
Glavobolja	70 - 90	100
Mialgije/artralije	60 - 80	87
Kašalj	85 - 90	87
Pleuralni izljev	30 - 60	20
Povraćanje	20 - 30	27
Proljev	30 - 50	27
Neurološki znakovi	20 - 40	13
Hipotenzija	20 - 30	20
Znakovi prehlade	5 - 10	7

Osim toga, katkad se registriraju i simptomi zahvaćenosti središnjega živčanog sustava (somnolencija, encefalopatija, delirij, cerebelarna ataksija), kardiovaskularnog sustava, jetre i bubrega. Pneumonija se otkriva auskultacijski i rendgenski, obično tek 4 do 5 dana nakon početka bolesti (3, 4, 14, 15).

U početku bolesti rendgenski nalaz najčešće prikazuje mrljaste infiltrate, intersticijskog ili bronhopneumoničnog karaktera, poglavito u prethodno zdravih ljudi, a u imunokompromitiranih i lobarnu konsolidaciju. Plućne su promjene progresivne i s vrlo brzom dinamikom, pa se u težim oblicima

bolesti ili u neadekvatno liječenih bolesnika otkrivaju opsežni homogeni multifokalni infiltrati. Bilateralne se promjene registriraju u 50%, a pleuralni izljev u oko 30% bolesnika (3, 4, 14, 15).

Postoji nekoliko nespecifičnih, ali donekle indikativnih laboratorijskih nalaza u legionarskoj bolesti, koji uz epidemiološke podatke, kliničku prezentaciju i rendgenogram pluća mogu biti od pomoći pri kliničkom razvrstavanju pneumonija na početku bolesti. Ukratko, iako je u početku klinička prezentacija sličnija atipičnim pneumonijama, osnovni su laboratorijski nalazi kao u bakterijskih, odnosno, prisutni su svi pokazatelji jače izražene akutne faze upale (4).

Gotovo u svih bolesnika jače je ubrzana sedimentacija, većina onih koji nisu imunokompromitirani ima leukocitozu sa skretanjem ulijevo, C-reaktivni protein vrlo je visokih vrijednosti (u naših bolesnika prosječno 237,7 mg/L), a u polovice bolesnika registriraju se umjereno povišene vrijednosti aminotransferaza. Hiponatremija se susreće češće nego u drugim pneumonijama (tablica 2) (3, 4, 14, 15).

Tablica 2. Patološki laboratorijski nalazi u bolesnika s legionarskom bolesti

Laboratorijski pokazatelj	Različita klinička istraživanja (%)	Naši nalazi (%)
Ubrzana sedimentacija	80 - 95	100
Sedimentacija >100 mm/1. sat	25 - 30	5
Povišen C-reaktivni protein	95 - 100	100
Leukocitoza	70 - 90	73
Leukocitoza >20x10 <sup>9</sup> /L	15 - 20	7
Oštećenje jetre	30 - 70	53
Hiponatremija	40 - 60	80
Povišen alfa-2-globulin	80 - 90	100
Patološki nalaz ureje/kreatinina	10 - 20	20

Tijek je bolesti karakteriziran brzim evolucijom, odnosno pogoršanjem kliničkog stanja s rendgenskom progresijom plućnog nalaza u imunokompromitiranih i neadekvatno liječenih bolesnika. U legionarskoj bolesti mogu se pojaviti i brojne komplikacije, a najčešća je i najteža akutna respiratorna insuficijencija. Mortalitet je prije bio visok, a iznosio je i više od 20% u pojedinim epidemijama. No, danas je prognoza bolesti mnogo bolja zahvaljujući napretku i iskustvu u dijagnosticiranju i liječenju ove bolesti. Smrtnost sada iznosi oko 5% u bolesnika iz opće populacije, a do 15% u imunokompromitiranih osoba i u bolesnika koji su pneumoniju stekli u bolnici (3).

Legionarska se bolest, klinički i rendgenski, teško razlikuje od drugih upala pluća, pa su u diferencijalnodijagnostičko razmatranje uključene i atipične i bakterijske pneumonije. Uz neke indikativne epidemiološke podatke, na nju upućuje težina bolesti s brзом progresijom simptoma i rendgenskog nalaza, pogotovo uz neuspjeh liječenja betalaktamskim antibioticima (4, 15).

## Dijagnostičke metode

Budući da klinički, laboratorijski i rendgenski pokazatelji nisu dostatni za konačnu dijagnozu, legionarska se bolest može dijagnosticirati samo specifičnim mikrobiološkim testovima (16). Pregled iskašljaja obojenog po Gramu malo koristi, jer legionele nisu prisutne u velikom broju i teško se boje, pa se obično otkrivaju samo neutrofilni i epitelne stanice uz odsutnost bakterija.

Različitim se mikrobiološkim metodama, manje ili više uspješno, dokazuje uzročna bakterija (kultura), antigeni u respiratornom sekretu ili u mokraći, protutijela u serumu, a danas se rabe i molekularne dijagnostičke metode (tablica 3).

Tablica 3. Specifična laboratorijska dijagnostika legionarske bolesti

Metoda	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	Potrebno vrijeme
Kultura			
• iskašljaj	70	100	2-8 dana
• TTA	90	100	
• krv	30	100	
Serologija	60-75	95	2-6 tjedana
Antigen u iskašljaju	50-70	95-99	1 sat
Antigen u mokraći	80-90	95-99	1 sat
PCR	90	99	nekoliko sati

Legenda:

TTA - transtrachealni aspirat

PCR- lančana reakcija polimerazom

Izolacija legionele iz dišnog sustava označuje nepobitno točnu dijagnozu, ali kultivacija uspijeva samo na specijalnim selektivnim podlogama, a rast je polagan. Osjetljivost je niska pri kultivaciji iz krvi, znatno viša iz iskašljaja i bronhalnog sekreta pribavljenog bronhoskopom i zadovoljavajuće visoka iz transtrachealnog aspirata, bronhoalveolarnog lavata i bioptičkog materijala. Legionela se može izolirati i iz pleuralnog i perikardijalnog izljeva i iz rana (3, 16, 17). U nas se za sada ne obavlja kultivacija legionela iz bolesničkih uzoraka.

U kliničkoj praksi legionarska bolest se najčešće dijagnosticira posredno, odnosno serološki, otkrivanjem

visokog titra protutijela u serumu. Najprikladnija i najuspješnija je metoda indirektna imunofluorescencija (IFT), a potom imunoenzimski (ELISA) test. Dijagnostički je kriterij za IFT četverostruki porast titra protutijela ili pojedinačni titar 1:256 ili viši. Osjetljivost je seroloških metoda relativno niska, a specifičnost zadovoljava, ali im je najveći nedostatak dugotrajno čekanje rezultata, jer je potrebno testirati parne uzorke seruma. Samo neki bolesnici već u prvom tjednu bolesti imaju visoki titar protutijela, a češće tek u drugom ili poslije (3, 16-18).

Izravnom se imunofluorescencijom, kao brzom metodom, otkriva nazočnost antigena legionele u iskašljaju i u drugim respiratornim uzorcima. Osjetljivost je te metode relativno niska jer ponajviše ovisi o broju legionela u uzorku. Viša je pri obradi transtrahealnog aspirata i bioptičkog materijala nego iskašljaja ili pleuralnog izljeva. Katkad može dati i lažno pozitivan nalaz (3, 16).

Brzi dijagnostički test za otkrivanje antigena u mokraći ima sličnu osjetljivost kao i druge metode i veoma visoku specifičnost. On je najjednostavniji za izvođenje, jer se uzorak najlakše pribavlja, a ne zahtijeva specijaliziranu tehniku pa je i jeftin. Zato je vrlo prikladan i pouzdan u svakodnevnom kliničkom radu. Nedostatak mu je što otkriva samo tipno specifični antigen *L. pneumophila*, serotip 1. No, to je u praksi manje važno jer je upravo ovaj serotip odgovoran za više od 80% slučajeva bolesti. Solubilni se antigen pojavljuje rano u mokraći, već prvih dana bolesti, a katkad se zadržava nekoliko tjedana, pa i mjeseci (3, 16-18).

Danas je već u kliničkoj dijagnostičkoj primjeni i lančana reakcija polimerazom (PCR) kao najuspješnija molekularna tehnika, ali zahtijeva visokospecijaliziranu opremu i osoblje za izvođenje testa (16, 17).

Zaključno, sve metode imaju visoku specifičnost, ali manje uspješnu osjetljivost, pa je preporučljivo kombinirati nekoliko dijagnostičkih postupaka. No, u svakodnevnom su kliničkom radu posebno cijenjene brze metode, zbog mogućnosti brzog postavljanja točne etiološke dijagnoze pneumonije i primjene odgovarajućeg antibiotika. Zato se preporučuje brzi test za otkrivanje antigena u urinu u svih bolesnika s težom kliničkom slikom bolesti i u onih s indikativnim epidemiološkim, kliničkim i laboratorijskim pokazateljima.

## Liječenje

U liječenju legionarske bolesti najvažnije je što prije primijeniti odgovarajući antibiotik. Međutim, *L. pneumophila*, kao i drugi uzročnici pneumonija, u svakodnevnom se kliničkom radu malokad dijagnosticira na početku bolesti, kada se započinje antimikrobno liječenje. Budući da su legionele relativno česti uzročnici upale pluća, razumno je i racionalno pri ambulantnom liječenju pneumonija, posebno atipičnih, upotrijebiti antibiotik koji je učinkovit i protiv legionela. Takve preporuke donose gotovo svi moderni nacionalni

algoritmi za liječenje pneumonija (19-22).

Zakašnjenje u primjeni učinkovitog antibiotika u liječenju legionarske bolesti rezultira lošom prognozom (23-25). Zato svi hospitalizirani bolesnici s težom kliničkom slikom pneumonije ili težim pratećim kroničnim bolestima i oslabljenim imunim sustavom u inicijalnom empirijskom liječenju zahtijevaju i antibiotik s dobrim učinkom na legionelu (19-22, 26). Uglavnom se primjenjuje kombinacija betalaktamskog antibiotika s makrolidom ili fluorokinolonom (19-22).

Brojna klinička iskustva već tradicionalno određuju eritromicin lijekom izbora u liječenju legionarske bolesti. No, zabilježeni su neuspjesi u liječenju, kao i pojava rezistentnih sojeva, a ni podnošljivost mu nije dobra. Novi makrolidi, posebno azitromicin, *in vitro* i u eksperimentalnome modelu imaju bolju aktivnost od eritromicina. Azitromicin (Sumamed®, PLIVA) ima širi antimikrobni spektar, bolje farmakokinetičke osobine s postizanjem visokih koncentracija u plućnom tkivu i u makrofazima. Posebne su mu prednosti bolja podnošljivost te vrlo jednostavna i kratka primjena (27). Naše kliničko iskustvo pokazuje da je pravodobno započeto liječenje legionarske bolesti azitromicinom klinički uspješno i ključno za ishod bolesti (3, 12, 13).

U liječenju se uspješno primjenjuju i fluorokinoloni (ciprofloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, gatifloksacin) te doksiciklin (Hiramycin®, PLIVA) i rifampicin (Rimactan®, PLIVA) (3, 4, 10, 19, 26). No, do sada nema prospektivnih, komparativnih kliničkih istraživanja o učinkovitosti različitih antibiotika, a klinička se iskustva temelje na retrospektivnim analizama liječenja bolesnika s legionarskom bolešću. Neki autori zagovaraju kombiniranu primjenu makrolida ili kinolona s rifampicinom, posebno u imunokompromitiranih bolesnika i onih s težom kliničkom slikom bolesti. Tablica 4. prikazuje u nas danas dostupne antibiotike s intracelularnim prodiranjem koji se mogu primijeniti u liječenju legionarske bolesti.

Tablica 4. Antibiotici, doze i način primjene u liječenju legionarske bolesti

Antibiotik	Pojedinačna doza	Broj dnevnih doza	Način primjene
Eritromicin	1,0 g	4	iv.
	500 mg	4	po.
Azitromicin	500 mg	1	iv.
	500 mg	1	po.
Klaritromicin	500 mg	2	po.
Rifampicin	300-600 mg	2	po.
Doksiciklin	100 mg	2	po.
Ciprofloksacin	400 mg	2	iv.
	500-750 mg	2	po.
Moksifloksacin	400 mg	1	po.

Legenda:

iv. - intravenska primjena; po. - peroralna primjena

Danas se smatra da legionarsku bolest treba liječiti 10 do 14 dana, a bolesnika s oštećenom imunošću i pojavom težih komplikacija i dulje. Liječenje azitromicinom (Sumamed®, PLIVA), naravno, traje znatno kraće, odnosno samo tri dana u peroralnoj primjeni za lakše oblike (ambulantno liječenje), a 5 do 7 dana za teže oblike bolesti (hospitalizirani), pri čemu se, nakon stabilizacije stanja bolesnika, parenteralni oblik lijeka može zamijeniti peroralnim oblikom u sljedeća tri dana (28).

## Sprječavanje

Budući da ne postoji specifična profilaksa bolesti, u prevenciji je vrlo važan stalni nadzor nad izvorima i izbjegavanje infekcije. Nije potrebna izolacija bolesnika, jer nema interhumanog prijenosa bolesti. S obzirom na to da je infekcija povezana s različitim vodoopskrbnim uređajima, a najčešći su joj izvori

sustavi za zagrijavanje vode i spremnici za toplu vodu, potrebni su redovito tehničko održavanje tih uređaja i mikrobiološka kontrola vode na prisutnost legionela. To se osobito odnosi na bolnice, hotele i poslovne zgrade (3, 29).

Pri izbijanju epidemije potrebno je cjelovito epidemiološko istraživanje i sanacija. Treba otkriti izvor, rezervoar, putove prijenosa i veličinu epidemije te rizične čimbenike. Uzimaju se uzorci vode s različitih sumnjivih mjesta vodoopskrbnog sustava i provodi se kultivacija i tipizacija legionela. Najčešće se pri tome epidemije povezuju s uređajima za opskrbu toplom vodom, poglavito zbog tehničke neispravnosti i nedovoljnog zagrijavanja vode. Sanacija epidemije, odnosno uklanjanje izvora i putova prijenosa legionela, postiže se kombiniranim postupcima: uklanjanjem tehničkih nedostataka, hiperkloriranjem i podizanjem temperature tople vode na 60 °C. Ta je temperatura baktericidna za legionele, kao i ultraljubičasto svjetlo (3, 6, 29).

## Literatura

- McDADE JE, SHEPARD CC, FRASER DW, TSAI TR, REDUS MA, DOWDLE WR. Legionnaires' disease: Isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N Engl J Med* 1977; 297:1197-203.
- FRASER DW, TSAI TR, ORNSTEIN W i sur. Legionnaires' disease. Description of an epidemic of pneumonia. *New Engl J Med* 1977; 297:1189-97.
- EDELSTEIN PH, CIANCOTTO NP. *Legionella*. U: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ur. Principles and practice of infectious diseases. 6. izd. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone 2005; 2711-25.
- KUZMAN I. *Legionella pneumophila*. U: Kuzman I. Pneumonije – uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 1999; 199-217.
- MUDER RR, YU VL, WOO A i sur. Mode of transmission of *Legionella pneumophila*: A critical review. *Arch Intern Med* 1986; 146:1607-12.
- STOUT JE, YU VL. Current concepts: Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337:682-7.
- STRAUS WL, PLOUFFE JF, FILE TM i sur. Risk factors for domestic acquisition of legionnaires' disease. *Arch Intern Med* 1996; 156:1685-92.
- KUZMAN I. Legionarska bolest u nas nije rijetka. *Liječ Vjesn* 1996; 118:59-62.
- MARSTON BJ, LIPMAN HB, BREIMAN RF. Surveillance for legionnaires' disease: Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994; 154:2417-22.
- ROIG J, RELLO J, YU VL. Legionnaires' disease: A guide to diagnosis and therapy. *J Resp Dis* 2002; 23:229-34.
- PETRIČEVIĆ I, KUZMAN I, BABIĆ K i sur. Značajke legionarske bolesti u bolesnika iz prve dokazane epidemije u Jugoslaviji. *Liječ Vjesn* 1988; 110:265-8.
- KUZMAN I, SOLDI I, SCHÖNWALD S i sur. Liječenje legionarske bolesti azitromicinom – naše kliničko iskustvo. *Medicus* 1995; 4:193-5.
- KUZMAN I, SOLDI I, SCHÖNWALD S, ČULIG J. Azithromycin for treatment of community acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila*: A retrospective study. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:503-5.
- CUNHA BA. Clinical features of legionnaires' disease. *Semin Respir Infect* 1998; 13:116-27.
- SOPENA N, SABRIA-LEAL M, PEDRO-BOTET ML i sur. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumophila* and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998; 113:1195-200.
- MURDOCH DR. Diagnosis of *Legionella* infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36:64-9.
- MORRISON AR, GUPTA SK. *Legionella* pneumonia: Assessing the latest diagnostic tests. *J Respir Dis* 2004; 25:404-18.

18. SOČAN M, MARINIČ-FIŠER N, KERŠE D. Comparison of serologic test with urinary antigen detection for diagnosis of legionnaires' disease in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5:201-4.
19. RHEW DC. Overview of recent guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *J Clin Out Man* 2002; 9:381-9.
20. MANDEL LA, BARTLETT JG, DOWELL SF, FILE TM, MUSER DM, WHITNEY C. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003; 37:1405-33.
21. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
22. MANDELL LA, MARRIE TJ, GROSSMAN RF, CHOW AW, HYLAND RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:383-421.
23. HEATH CH, GROVE DI, LOOKE DF. Delay in appropriate therapy of *Legionella* pneumonia associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15:286-90.
24. BROWN RB, IANNINI P, GROSS P, KUNKEL M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 123:1503-11.
25. GACOUIN A, LE TULZO Y, LAVOUE S i sur. Severe pneumonia due to *Legionella pneumophila*: Prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Int Car Med* 2002; 28:686-91.
26. ROIG J, RELLO J. Legionnaires' disease: A rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:1110-29.
27. RAPP RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: Enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998; 32:785-93.
28. PLOUFFE J, SCHWARTZ DB, KOLOKATHIS A i sur. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1796-802.
29. BUTLER JC, FIELDS BS, BREIMAN RF. Prevention and control of legionellosis. *Infect Dis Clin Pract* 1997; 6:458-64.

**Cipromed®**

**Cipromed. Plivin  
ciprofloksacin.**



Infekcije  
urinarnog  
trakta

**PLIVA**  **antibiotici**