

Dijagnoza i liječenje legionarske bolesti

Diagnosis and Treatment of Legionnaires' Disease

Maša Puljiz¹, Dalibor Vukelić^{1,2}

¹ Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

² Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Hrvatska

Ključne riječi:

legionarska bolest
dijagnoza
terapija

Keywords:

legionnaires' disease
diagnosis
therapy

Primljeno: 12-06-2021

Received: 12-06-2021

Prihvaćeno: 11-08-2021

Accepted: 11-08-2021

✉ Adresa za dopisivanje:

Maša Puljiz, dr. med.
E-mail: masa.puljiz@gmail.com

Sažetak

Retrospektivno su analizirane kliničke značajke i antimikrobna terapija u 60 bolesnika s legionarskom bolesti koji su hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu u dvogodišnjem razdoblju, 2018. - 2019. godine. Dijagnoza legionarske bolesti utvrđena je serološkim testovima i/ili određivanjem antigena *L. pneumophila* serotip 1 u urinu. Vodeći simptomi bolesti bili su vrućica (100,0%), kašalj (83,3%) i zimice (81,7%), a najvažniji laboratorijski pokazatelji povišena vrijednost C-reaktivnog proteina (100,0%), ubrzana sedimentacija eritrocita (98,1%) i leukocitoza (79,7%). U više od dvije trećine bolesnika opisuje se bronhopneumonički infiltrat na plućima (68,3%), a pleuralni izljev u 41,7% bolesnika. Najčešća inicijalna antimikrobna terapija u bolnici bila je kombinacija beta laktamskog antibiotika i azitromicina (53,3%). Inicijalna antimikrobna terapija je korigirana u (48,3%), najčešće u monoterapiju azitromicinom (35,4%), potom levofloksacin (6,7%) te moksifloksacin (5,0%). Nije zabilježena razlika u liječenju bolesnika između azitromicina, levofloksacina i moksifloksacina. Tri (5,0%) bolesnika su umrli.

Summary

A retrospectively analysis was performed of the clinical characteristics and antimicrobial therapy in 60 patients with legionnaires' disease, hospitalized at the University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljević" in Zagreb in a 2-year period, from 2018 to 2019. The diagnosis of legionnaires' disease was confirmed by serological tests and/or by determining the antigen of *L. pneumophila* serotype 1 in urine. The leading symptoms of disease were fever (100,0%), cough (83,3%) and chills (81,7%), and the most significant laboratory findings were increased C-reactive protein (100,0%), accelerated erythrocyte sedimentation rate (98,1%) and leukocytosis (79,7%). More than two-thirds of patients had bronchopulmonary lung infiltrate (68,3%) and pleural effusion was recorded in 41,7% of patients. The most common initial antimicrobial therapy in the hospital was a combination of beta-lactam antibiotic and azithromycin (53,3%). In approximately half of the patients (48,3%) the initial antimicrobial therapy was corrected, most often to azithromycin monotherapy (35,4%), followed by levofloxacin (6,7%) and moxifloxacin (5,0%). There was no difference in the treatment of patients between azithromycin, levofloxacin and moxifloxacin. Three (5,0%) patients died.

Uvod

Legionarska bolest prvi je puta zabilježena 1976. godine kada je uzrokovala epidemiju pneumonija u Philadelphia na konvenciji američkih legionara. McDade i suradnici s američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. Centers for Disease Control and Prevention - CDC) su šest mjeseci poslije izolirali uzročnika, gram negativni bacil^[1]. Kako je bolest bila povezana s konvencijom američkih legionara, nazvana je „legionarska bolest“, a uzročnik *Legionella pneumophila* (Lp) pripada rodu *Legionella*. Do sada je u rod *Legionella*, porodice *Legionellaceae*, klasificirano više od 60 vrsta legionela s više od 70 seroloških skupina^[2]. Legio-

narska bolest (LB) počinje inhalacijom i vjerojatno mikroaspiracijom, odnosno izravnom inokulacijom legionela u pluća. Inkubacijsko razdoblje tijekom većine zabilježenih epidemija LB je između 2 i 10 dana, a do 10% epidemijskih slučajeva bilježi inkubaciju dulju od 10 dana^[3]. U Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu (KZIB) legionarska se bolest dijagnosticira i liječi od 1978. godine^[4]. Od tada se u nas redovito pojavljuje, uglavnom u sporadičnom obliku, a zabilježeno je i nekoliko manjih epidemija. Zapaža se naglašeno sezonsko pojavljivanje, uglavnom u toplijim mjesecima. Mjesto i način stjecanja infekcije u većine bolesnika nisu poznati. Legionela je bila otkrivena u

vodovodnom sustavu u nekim zagrebačkim bolnicama, te je bilo nekoliko slučajeva nozokomijalno stečene LB (nepubliciran podatak). Manji broj prijavljenih od stvarnih slučajeva LB rezultat je povoljnog učinka empirijske antibiotske terapije bez laboratorijske potvrde bolesti, slabije osjetljivosti dijagnostičkih testova te ponekad uslijed nemara zdravstvenih službi. Ne postoji precizan skor sistem koji može razlikovati LB od drugih uzročnika pneumonija iz opće populacije (engl. Community Acquired Pneumonia – CAP). Klinička dijagnoza se može pretpostaviti na temelju kliničkog tijeka bolesti nakon terapije te epidemioloških podataka. Veće je vjerojatnost za LB ako se polučio neuspjeh liječenja beta laktamskim antibioticima kod bolesnika s akutnom konsolidirajućom pneumonijom ili je pneumonija teška da zahtjeva liječenje u JIL. Uz to je važan epidemiološki podatak o mogućem izlaganju legionelama. Nespecifična prezentacija LB može otežati kliničku dijagnozu te se preporuča empirijska terapija koja uključuje antibiotike učinkovite protiv LB u svih bolesnika s CAP nepoznate etiologije. Etiološka dijagnoza legionarske bolesti može se postaviti samo specifičnim mikrobiološkim testovima. Većina mikrobioloških testova koji se koriste u dijagnostici LB imaju relativnu nisku osjetljivost i visoku specifičnost. Nerijetko je potrebno kombinirati nekoliko metoda, a nalaz kritički prosuđivati. Najčešće korišteni test za dijagnostiku LB je dokazivanje urinarnog antigena, imunokromatografskim (engl. Immunochromatographic Assay – ICA) testom. Test ima visoku specifičnost, jednostavan je za izvođenje, ne zahtjeva specijaliziranu tehniku, omogućuje rezultat unutar 30 minuta, a uz to je i jeftin. Prisustvo antigena legionele može se otkriti i u uzorcima dišnog sustava izravnom imunofluorescencijom (engl. Direct Fluorescent Assay – DFA). Metoda se relativno brzo izvodi, ali joj je osjetljivost relativno niska jer ponajviše ovisi o broju legionela u uzorku. Kultivacija legionela na agaru s kvaščevim ekstraktom i aktivnim ugljenom puferiran na pH 6.9 (engl. Buffered Charcoal-Yeast Extract - BCYE) je zlatni standard za kultivaciju legionela iz kliničkih izolata, no niska osjetljivost ograničava njenu upotrebu za kliničku rutinsku dijagnostiku. Osjetljivost kultivacije ovisi o težini bolesti, pa tako blagi oblici LB imaju osjetljivost između 15% i 25%, a teški oblik bolesti koji uzrokuje respiratorno zatajenje imaju osjetljivost veću od 90%^[5]. Lančana reakcija polimerazom (engl. Polymerase Chain Reaction - PCR) za otkrivanje legionela ima veću osjetljivost od kulture te se može koristiti u dijagnostici blažih oblika bolesti i otkrivanju drugih vrsta legionela^[6]. U kliničkoj praksi LB se ponekad dijagnosticira posredno, odnosno serološki, otkrivanjem titra specifičnih protutijela. Najčešće korišteni serološki testovi su enzimski vezan imunosorbentni test (engl. Enzyme Linked Immunosorbent Assay – ELISA) i test

indirektne imunofluorescencije (engl. Indirect Immunofluorescent Assay - IFA). ELISA se općenito preferira zbog manje subjektivnosti pretrage, veće osjetljivosti i mogućeg automatiziranog izvođenja u odnosu na IFA. Otkrivanje protutijela ima nisku osjetljivost i specifičnost ako se ne testiraju akutni i rekonvalescentni serum^[7]. U liječenju legionarske bolesti od najvećeg značaja je što prije primijeniti odgovarajući antibiotik. Kašnjenje u primjeni učinkovitog antibiotika rezultira lošijom prognozom. Legionele su intracelularne bakterije koje fagocitiraju monociti i makrofagi te učinkoviti antimikrobni lijekovi moraju imati sposobnost unutarstanične penetracije, a to su makrolidi, kinoloni i tetraciklini. Do sada nije provedeno prospektivno kliničko istraživanje antimikrobne terapije LB na dovoljnom uzorku ispitanika. Kombinacija antibiotika nije se pokazala posebno učinkovitom u terapiji LB, a čak niti dvojna terapija kinolon-makrolid u kritičkih bolesnika nije pokazala bolji ishod od monoterapije^[7]. Ne postoji jasne preporuke o duljini trajanja antibiotske terapije. Klinička procjena o duljini liječenja ovisi od više čimbenika, kao što su imunološki status, težina kliničke slike, prisustvo izvanplućne komplikacije, zakašnjela odgovarajuća terapija, farmakokinetika i farmakodinamika izabranog lijeka i odgovor na inicijalno liječenje. Nerijetko se tijekom prvih dana terapije bilježi radiološko pogoršanje unatoč značajnom kliničkom poboljšanju^[8]. Kod teško imunokompromitiranih bolesnika te u onih s teškom pneumonijom koja zahtjeva mehaničku ventilaciju potrebno je dulje vrijeme za kliničko poboljšanje nakon početka terapije ili se može postići neuspjeh terapije uslijed ireverzibilnog ARDS-a. Čak i u tih bolesnika dolazi do poboljšanja sistemskih znakova infekcije dok se respiratorno zatajenje može pogoršati. Mortalitet od LB je varijabilan, ovisno o popratnim bolestima, početku odgovarajuće terapije te o načinu stjecanja infekcije. Najmanji mortalitet bilježi se u većim epidemijama LB, a najveći kod nozokomijalno stečenih slučajeva bolesti kod bolesnika s teškim popratnim bolestima koji nisu adekvatno liječeni^[9]. Ipak, mortalitet nozokomijalno stečene LB zadnjih se 20-ak godina smanjio za više od polovice zbog boljeg i bržeg prepoznavanja bolesti te veće upotrebe učinkovite antimikrobne terapije.

Ciljevi rada

Osnovni su ciljevi ovog rada istražiti učestalost kliničkih simptoma i znakova bolesti, analizirati laboratorijske nalaze bolesnika, utvrditi osobitost i proširenost infiltrata na plućima, kao i prisustvo pleuralnog izljeva, analizirati inicijalnu i korigiranu antimikrobnu terapiju, te učinak azitromicina, levofloksacina i moksifloksacina na klinički tijek i ishod bolesti u ispitanika.

Bolesnici i metode

Retrospektivno smo analizirali epidemiološke i kliničke pokazatelje, te učinak antimikrobne terapije kod bolesnika koji su zbog LB liječeni u KZIB od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine. Podaci o bolesnicima prikupljeni su iz povijesti bolesti. Bolesnici su razvrstani prema dobi i spolu, mjesecu i trajanju hospitalizacije, načinu stjecanja infekcije, čimbenicima rizika te težini bolesti. Analizirani su klinički simptomi i znakovi bolesti, laboratorijski nalazi i radiološka prezentacija LB. Posebno smo analizirali terapiju prije dolaska u bolnicu, inicijalnu antibiotsku terapiju u bolnici te korigiranu antibiotsku terapiju u bolnici. Isto tako, proučavali smo kliničke značajke kod bolesnika u kojih je provedena (inicijalna ili korigirana u bolnici) monoterapija azitromicinom, levofloksacinom ili moksifloksacinom.

Na kraju smo analizirali terapijski učinak azitromicina, levofloksacina i moksifloksacina i to: trajanje bolesti prije primjene hospitalizacije, trajanje temperature ($>37,5$ °C) pod terapijom antibioticima, ukupno trajanje antibiotske terapije te duljina hospitalizacije tih bolesnika. Dijagnoza LB postavljena je otkrivanjem antigena *L. pneumophila* serotip 1 u urinu ICA-om (BinaxNOW *Legionella*, Abbott, Scarborough, ME, SAD) i/ili određivanjem specifičnih protutijela IgM i IgG za *L. pneumophila* serotip 1-7 u parnim uzorcima seruma ELISA-om (ELISA, Virion-Serion, Njemačka)^[10]. Kriteriji pozitivnog nalaza specifičnih protutijela određenih ELISA metodom izraženi su kvalitativno i kvantitativno u jedinicama po mililitru (U/ml). Vrijednosti IgM veće od 140 U/ml, te IgG veće od 70 U/ml smatrane su pozitivnim. ICA test u urinu interpretira se kvalitativno prema prisutnosti ili odsutnosti vizualno detektabilne roza do ljubičasto obojane crte na membrani. Kriteriji za dijagnozu LB bili su pozitivan antigen *L. pneumophila* serotip 1 u urinu, serokonverzija titra protutijela, odnosno dvostruki ili veći porast titra protutijela u parnim uzorcima seruma, te perzistencija visokog titra specifičnih protutijela (najmanje dvostruko veća vrijednost od granične vrijednosti testa) u parnim uzorcima seruma. Svi bolesnici su imali pneumoniju, dijagnosticiranu uz karakterističnu kliničku sliku i rendgenskim nalazom infiltrata na plućima.

Analizirali smo 60 bolesnika u kojih je mikrobiološki dokazana LB. U svih bolesnika uzete su hemokulture, a u troje bolesnika i iskašljaj za bakteriološku obradu. U 11 bolesnika učinjene su i serološke pretrage na najčešće uzročnike drugih atipičnih pneumonija (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*), koje su bile negativne.

Statističke metode

Podaci su obrađeni na osobnom računaru, a u statističkoj analizi korištena je deskriptivna statistika. Vrijednosti kontinuiranih varijabli opisane su aritmetičkom sredinom, standardnom devijacijom, minimumom, maksimumom, medijanom i interkvartilnim rasponom. Za izradu statističkih podataka korišten je statistički program XLSTAT 2021.2.2.

Rezultati

Od 1151 bolesnika koji su zbog pneumonije hospitalizirani u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu (KZIB) od 1. siječnja 2018. do 31. prosinca 2019. godine, u 60 bolesnika dokazana je legionarska bolest, što čini 5,2% svih hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom (nepublicirani podaci iz Odjela za medicinsku dokumentaciju KZIB). U većine bolesnika (58 ili 96,7%) bolest je dijagnosticirana dokazom antigena *L. pneumophila* serotip 1 u urinu ICA-testom, a u 9/58 bolesnika i ELISA metodom. U 2 bolesnika LB je utvrđena samo dokazom specifičnih protutijela ELISA metodom. Od njih 60, muškaraca je bilo 50 (83,3%) i samo 10 (16,7%) žena. Temeljem epidemiološke anamneze u gotovo polovice bolesnika (28 ili 46,7%) može se pretpostaviti izvor infekcije. U većine bolesnika riječ je o sporadičnoj pojavi LB, a dvoje bolesnika se zarazilo u drugoj bolničkoj sredini grada Zagreba nakon čega su premješteni na daljnje liječenje u KZIB. Jedna trećina bolesnika bolovala je od neke kronične bolesti. Najviše bolesnika, 20 ili 33,3% bilo je u dobi od 51 do 60 godina. Najmlađi bolesnik imao je 27, najstariji 79 godina, a prosječna dob je bila $56,2 \pm 12,6$ godina (aritmetička sredina \pm SD). Četrnaest, odnosno 23,3% bolesnika bili su stariji od 65 godina. Nešto više od polovice ili 51,7% bolesnika bili su pušači, a 7 ili 11,7% bolesnika bili su alkoholičari. Obzirom na težinu bolesti, prema uobičajenim kriterijima Fine i suradnika, više od polovice bolesnika, odnosno 35 ili 58,3% pripada u skupine lakših oblika bolesti, u kojima je vrlo nizak mortalitet (skupina I, II i III)^[11]. Bolesnici su hospitalizirani tijekom cijele godine, najviše u rujnu (14 ili 23,3), a najmanje u ožujku i lipnju, odnosno po dva bolesnika. Do prijema bolesnika u bolnicu bolest je trajala od 1-15 dana, u prosjeku $4,45 \pm 2,4$ dana (medijan+IQR), a bolesnici su bili hospitalizirani od 1 do 35, u prosjeku $9,7 \pm 7,0$ dana (medijan+IQR).

Učestalost kliničkih simptoma i znakova bolesti prikazana je u tablici 1. Vodeći simptomi su vrućica (100%), kašalj (81,7%), zimice (81,7%) i tresavice (65,0%). Podražajni kašalj se bilježi u 90% bolesnika koji su imali kašalj kod prijema. Gotovo polovica bolesnika je imala glavobolju, nešto manje od jedne trećine

bolove u mišićima, a jedna petina povraćanje i proljev i hunjavicu. Bolove u prsima imalo je 16,7%, a kratak dah 20,0% bolesnika. Hunjavica je zabilježena tek u 3 ili 5% bolesnika.

TABLICA 1. UČESTALOST KLINIČKIH SIMPTOMA I ZNAKOVA BOLESTI KOD 60 BOLESNIKA S LEGIONARSKOM BOLESTI

TABLE 1. FREQUENCY OF CLINICAL SYMPTOMS AND SIGNS OF DISEASE IN 60 PATIENTS WITH LEGIONNAIRES' DISEASE

Simptom ili znak bolesti/ Symptoms or sign of the disease	Broj bolesnika/ Number of patients	Postotak/ Percentage
Vrućica/Fever	60	100,0
Vrućica >40 °C/ Fever >40 °C	33	55,0
Zimica/Chills	49	81,7
Tresavica/Shivers	39	65,0
Kašalj/Cough	50	83,3
Podražajni kašalj/ Nonproductive cough	45	75,0
Glavobolja/Headache	29	48,3
Bolovi u mišićima/ Myalgias	18	30,0
Kratkoća daha/ Shortness of breath	12	20,0
Bolovi u prsima/ Chest pain	10	16,7
Hunjavica/Rhinitis	3	5,0
Povraćanje/Vomiting	13	21,7
Proljev/Diarrhea	12	20,0

Povišenu vrijednost CRP-a imalo je 100%, a ubrzanu sedimentaciju eritrocita (SE) 98,1% bolesnika (tablica 2). Više od polovice (29/54) bolesnika je imalo izrazito ubrzanu SE (>70/1.sat), a vrijednost CRP-a višu od

200 mg/L imalo je 54/60, a višu od 400 mg/L 11/60 bolesnika. Povišena vrijednost prokalcitonina bilježi se u manje od polovice bolesnika (41,7%). Leukocitoza je zabilježena u 47 ili 79,7%, a neutrofilija u 94,9% bolesnika. Hiponatremija je zabilježena u 33 ili 55,0% bolesnika, a znatnija hiponatremija (<130 mmol/L) u 6, odnosno 10,0% bolesnika. Povišene vrijednosti ureje i kreatinina zabilježene su u 38,3%, odnosno u 51,7% bolesnika. Četrnaest ili 23,3% bolesnika su imala prolazno akutno zatajenje bubrega, a kod troje je provedena akutna hemodijaliza. Blagu hiperbilirubinemiju je imalo 15 bolesnika. Povišene vrijednosti aminotransferaza, laktat dehidrogenaze i kreatin kinaze bilježi se u otprilike polovice bolesnika.

Rendgenska slika pluća učinjena je u svih bolesnika kod prijema u bolnicu. U najvećeg broja bolesnika opisani su bronhopneumonički infiltrati, jedna petina je imala alveolarne infiltrate, tek 10% intersticijske upalne infiltrate (tablica 3). U više od dvije trećine pneumonični infiltrat je bio lokaliziran u jednom plućnom režnju. Od 19 bolesnika koji su imali infiltrate u više plućnih režnjeva, u 9 su infiltrati bili smješteni u istom plućnom krilu, a u preostalih 10 u oba plućna krila. Pleuralni izljev je zabilježen u jedne četvrtine bolesnika.

Većina analiziranih bolesnika prije dolaska u bolnicu liječena je samo simptomatskom terapijom ili neadekvatnom antibiotskom terapijom dok su samo dva bolesnika prije dolaska u Kliniku liječena kombinacijom antibiotika koja je uključivala azitromicin, odnosno moksifloksacin (tablica 4). Radilo se o bolesnicima koji su premješteni iz drugih zdravstvenih ustanova zbog potvrđene bolničke LB. U više od polovice bolesnika (32 ili 53,3%) inicijalna antimikrobna terapija u Klinici uključivala je parenteralnu kombinaciju beta laktamskog antibiotika (najčešće ceftriaksona) i azitromicina. Po prispjeću pozitivnog ICA, u 19 bolesnika nastavljena je monoterapija azitromicinom, 2 levofloksacinom,

TABLICA 2. LABORATORIJSKI NALAZI KOD 60 BOLESNIKA S LEGIONARSKOM BOLESTI

TABLE 2. LABORATORY FINDINGS IN 60 PATIENTS WITH LEGIONNAIRES' DISEASE

Laboratorijski nalaz/ Laboratory finding	Referentne vrijednosti/ Reference range	Patološki nalaz/ Pathological finding Broj bolesnika/ Number of patients	Patološki nalaz/ Pathological finding Postotak/ Percentage	Medijan/ Median	Interkvartilni raspon/ Interquartile range
SE/ESR (n=54) ↑	<20 mm/1.sat	53	98,1	70	10
CRP ↑	1-10 mg/L	60	100,0	288	122
PCT (n=12) ↑	>0.5 µg/L	5	41,7	0,7	1,5
Leukociti/Leukocytes (n=59) ↑	4,0-9,7x10 ⁹ /L	47	79,7	13,3	4,3
Neutrofili/Neutrophils ↑	44-72%	56	94,9	86	5

Natrij/Sodium ↓	136-142 mmol/L	33	55,0	134	6
Ureja/Urea ↑	2,8-8,3 mmol/L	23	38,3	6,4	5,5
Kreatinin/Creatinine ↑	64-104	31	51,7	105	49
Bilirubin/Bilirubin (n=57) ↑	3-20 μmol/L	15	26,3	14	10
AST (n=59) ↑	11-38 U/L	35	59,3	46	70
ALT (n=59) ↑	12-48 U/L	29	49,2	48	59
γGT (n=59) ↑	11-55 U/L	28	47,5	52	73
CK (n=29) ↑	0-177 U/L	14	48,3	210	875
LDH (n=56) ↑	0-241 U/L	31	55,4	262	167
Albumini/Albumins (4=46) ↓	<30 g/L	21	45,7	31	7

SE/ESR - Sedimentacija eritrocita/Erythrocyte sedimentation rate

CRP - C-reaktivni protein/C-reactive protein

PCT - Prokalcitonin/Procalcitonin

AST - Aspartat aminotransferaza/Aspartate aminotransferase

ALT - Alanin aminotransferaza/Alanine aminotransferase

γGT - Gama glutamiltransferaza/Gamma glutamiltransferase

CK - Kreatin kinaza/Creatine kinase

LDH - Laktat dehidrogenaza/Lactic dehydrogenase

↑ - Povišene vrijednosti/Increased values

↓ - Snižene vrijednosti/Decreased values

L - Litra/Liter

U - Jedinice/Unit

TABLICA 3. RADIOLOŠKA PREZENTACIJA KOD 60 BOLESNIKA S LEGIONARSKOM BOLESTI

TABLE 3. RADIOLOGICAL PRESENTATION IN 60 PATIENTS WITH LEGIONNAIRES' DISEASE

Radiološka prezentacija/ Radiological presentation	Broj bolesnika/ Number of patients	Postotak/ Percentage
Tip rendgenskog infiltrata na plućima/ Type of X-ray infiltrate on the lungs:		
- Lobarni/Lobar	12	20,0
- Bronhopneumonički/Bronchopneumonic	41	68,3
- Intersticijski/Interstitial	6	10,0
- Kombinirani/Combination	1	1,7
Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS)/ Acute respiratory distress syndrome (ARDS)	3	5,0
Multifokalni jednostrani infiltrati/ Multifocal unilateral infiltrates	9	15,0
Multifokalni obostrani infiltrati/ Multifocal bilateral infiltrates	10	16,7
Pleuralni izljev/ Pleural effusion	25	41,7

TABLICA 4. ANTIBIOTSKA TERAPIJA KOD 60 BOLESNIKA S LEGIONARSKOM BOLESTI

TABLE 4. ANTIBIOTIC THERAPY IN 60 PATIENTS WITH LEGIONNAIRES' DISEASE

Antibiotska terapija/Antibiotic therapy	Broj bolesnika/ Number of patients	Postotak/Percentage
<u>Terapija prije primitka u bolnicu/</u> <u>Therapy prior admission to the hospital:</u>		
- Simptomatska/Symptomatic	49	81,7
- Beta laktam/Beta lactam	8	13,3
- Aminoglikozid/Aminoglycosides	1	1,7
- Kombinacija antibiotika/Combination of antibiotics	2	3,3
<u>Inicijalna terapija u bolnici/Initial therapy in the hospital:</u>		
- Beta laktam/Beta lactam	3	5,0
- Azitromicin/Azithromycin	9	15,0
- Levofloksacin/Levofloxacin	7	11,7
- Moksifloksacin/Moxifloxacin	5	8,3
- Beta laktam+azitromicin/Beta lactam+azithromycin	32	53,3
- Kombinacija tri antimikrobna lijeka/ Combination of three antimicrobial drugs	4	6,7
<u>Korigirana terapija u bolnici/Corrected therapy in the hospital:</u>		
- Beta laktam→azitromicin/Beta lactam→azithromycin	1	1,7
- Beta laktam→levofloksacin/Beta lactam→levofloxacin	2	3,3
- Beta laktam/azitromicin→azitromicin/ Beta lactam/azithromycin→azithromycin	19	31,6
- Beta laktam/azitromicin→levofloksacin/ Beta lactam/azithromycin→levofloxacin	2	3,3
- Beta laktam/azitromicin→moksifloksacin/ Beta lactam/azithromycin→moxifloxacin	3	5,0
- Kombinacija tri antimikrobna lijeka→azitromicin/ Combination of three antimicrobial drugs→azithromycin	1	1,7
- Moksifloksacin→ Beta laktam/moksifloksacin/ Moxifloxacin→ Beta lactam/moxifloxacin	1	1,7

3 moksifloksacinom dok se u 8 bolesnika antimikrobna terapija nije mijenjala. Tri bolesnika je po primitku liječeno beta laktamskim antibiotikom koji je potom promijenjen u azitromicin (1 bolesnik), odnosno levofloksacin (2 bolesnika). Monoterapija azitromicinom provedena je u 9, levofloksacinom u 7, a moksifloksacinom u 5 bolesnika. Četiri bolesnika po primitku su bili liječeni kombinacijom tri antimikrobna lijeka koja je u jednog nastavljena monoterapijom azitromicinom. U jednog bolesnika inicijalna monoterapija moksifloksacinom nastavljena je kombinacijom beta laktamskog antibiotika i moksifloksacina.

Inicijalna ili korigirana monoterapija azitromicinom provedena je u 29, levofloksacinom u 9, a moksifloksacinom u 5 bolesnika (tablica 5). Veći je broj starijih od 65 godina (31,0%) s kroničnim bolestima (44,8%) liječen je azitromicinom, u 24,1% njih bilježe se multilobarni infiltrati, a u jedne petine respiratorna insuficijencija. Teži oblik bolesti (PSI skupina IV i V) bilježi se u 41,4%

liječenih azitromicinom, 44,4% liječenih levofloksacinom te 20,0% liječenih moksifloksacinom.

U tablici 6 vidljivo je da je bolest prije hospitalizacije kod bolesnika liječenih azitromicinom trajala između 2 i 7 dana (medijan±IQR 4,0±1), levofloksacinom između 2 i 7 dana (medijan±IQR 4,0±3), a moksifloksacinom između 4 i 8 dana bolesti (medijan±IQR 5,0±2). Nije nađeno značajne razlike u trajanju vrućice nakon započete terapije između ispitivanih skupina bolesnika: azitromicin (medijan±IQR 4,0±2), levofloksacin (medijan±IQR 4,0±1) i moksifloksacin (medijan±IQR 3,5±1) i duljini bolničkog liječenja: azitromicin (medijan±IQR 8,0±5), levofloksacin (medijan±IQR 9,0±2) i moksifloksacin (medijan±IQR 8,0±19). Bolesnici su kraće liječeni azitromicinom (medijan±IQR 7,0±2) nego levofloksacinom (medijan±IQR 10,0±1) i moksifloksacinom (medijan±IQR 10,0±4).

Trinaest ili 21,7% bolesnika, imalo je znakove akutne respiratorne insuficijencije, kod 5 bolesnika bila je

potrebna umjetna ventilacija, tri bolesnika su razvila akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) zbog čega su bili na izvantjelesnoj membranskoj oksigenaciji (ECMO). Tri (5,0%) bolesnika s teškim oblikom bolesti je umrlo. Dva prethodna zdrava muškarca u dobi od 38 i 54 godine koji su hospitalizirani u teškom općem stanju (PSI skupina V). Prije dolaska u bolnicu 5 dana nisu uzimali nikakvu antimikrobnu terapiju, a umrli su u roku od 24 sata u refraktornom septičkom šoku unatoč svim poduzetim mjerama liječenja (vazopre-

sori mehanička ventilacija, ECMO, hemodijafiltracija, kombinirana antimikrobna terapija). Treći umrli bolesnik je 65 godišnji muškarac koji je tri mjeseca ranije transplantirao srce zbog čega je bio na imunosupresivnoj terapiji. Premješten je iz druge bolničke ustanove gdje je bio liječen od posttransplantacijske EBV i CMV infekcije te plućne aspergiloze, a umro je nakon tri dana liječenja u Klinici zbog multiorganskog zatajenja i kardiogenog šoka.

TABLICA 5. KLINIČKE ZNAČAJKE KOD 60 BOLESNIKA S LEGIONARSKOM BOLESTI LIJEČENIH AZITROMICINOM, LEVOFLOKSACINOM I MOKSIFLOKSACINOM

TABLE 5. CLINICAL FEATURES IN 60 PATIENTS WITH LEGIONNAIRES' DISEASE TREATED WITH AZITHROMYCIN, LEVOFLOXACIN AND MOXIFLOXACIN

Varijable/Variables	Azitromicin/ Azithromycin N=29	Azitromicin/ Azithromycin (%)	Levofloksacin/ Levofloxacin N=9	Levofloksacin/ Levofloxacin %	Moksifloksacin/ Moxifloxacin N= 5	Moksifloksacin/ Moxifloxacin %
Muški spol/ Male gender	23	79,3	9	100,0	3	60,0
Dob >65 godina/ Age >65 years	9	31,0	1	11,1	0	0
Alkoholičar/ Alcoholic	3	10,3	2	22,2	0	0
Pušač/ Smoker	14	48,3	5	55,6	3	60,0
Kronične bolesti/ Chronic diseases ^a	13	44,8	1	11,1	1	20,0
Hipoalbuminemija (<30 mg/L)/ Hypoalbuminemia (<30 mg/L)	7	24,1	2	22,2	2	40,0
Zatajenje bubrega/ Kidney failure	4	13,8	1	11,1	0	0
Respiratorna insuficijencija/ Respiratory insufficiency	6	20,7	0	0	1	20,0
Multilobarna pneumonija/ Multilobar pneumonia	7	24,1	1	11,1	3	60,0
Pleuralni izljev/ Pleural effusion	13	44,8	1	11,1	2	40,0
Veći PSI skor/ Higher PSI score ^b	12	41,3	4	44,4	1	20,0
Prijem u JIL/ Admission to the ICU	0	0	0	0	1	20,0

% - Postotak/Percentage

mg - Miligram/Milligram

L - Litra/Liter

^aNeoplazme, kronične plućne, jetrene, srčanožilne i bubrežne bolesti/Neoplasms, chronic pulmonary, hepatic, cardiovascular and renal diseases

^bPneumonia Severity Index (PSI) skupina IV i V/Pneumonia Severity Index (PSI) group IV i V

PSI - Indeks težine pneumonije/Pneumonia severity index

JIL/ICU - Jedinica intenzivnog liječenja/Intensive care unit

TABLICA 6. UČINAK AZITROMICINA, LEVOFLOKSACINA I MOKSIFLOKSACINA NA KLINIČKI TIJEK BOLESTI KOD 60 BOLESNIKA S LEGIONARSKOM BOLESTI

TABLE 6. EFFECT OF AZITHROMYCIN, LEVOFLOXACIN AND MOXIFLOXACIN ON THE CLINICAL COURSE OF THE DISEASE IN 60 PATIENTS WITH LEGIONNAIRES' DISEASE

Obilježje/Characteristic	Azitromicin/ Azithromycin N=29			Levofloksacin/ Levofloxacin N=9			Moksifloksacin/ Moxifloxacin N=5		
	AS	SD	MD	AS	SD	MD	AS	SD	MD
	IQR	MIN	MAX	IQR	MIN	MAX	IQR	MIN	MAX
Trajanje bolesti prije hospitalizacije (dani)/ Duration of disease prior hospitalization (days)	3.72 1	1.44 2	4.0 7	4.11 3	1.69 2	4.0 7	5.40 2	1.52 4	5.0 8
Trajanje temperature pod terapijom (dani)/ Duration of temperature under therapy (days)	3.86 2	0.88 3	4.0 6	4.11 1	0.93 3	4.0 6	3.50 1	0.58 3	3.5 4
Trajanje terapije (dani)/ Treatment duration (days)	7.59 2	1.62 5	7.0 10	9.67 1	1.32 7	10.0 12	10.0 4	2.83 6	10.0 14
Trajanje hospitalizacije (dani)/ Duration of hospitalization (days)	9.38 5	5.38 4	8.0 34	8.67 2	1.73 6	9.0 12	13.40 19	12.03 5	8.0 34

N - Broj bolesnika /Number of patients

AS - Aritemička sredina/Arithmetic mean

SD - Standardna devijacija/Standard deviation

MD - Medijan/Median

IQR - Interkvartilni raspon/Interquartile range

MIN - Minimum/Minimum

MAX Maksimum/Maximum

Rasprava

U svojem radu retrospektivno smo analizirali epidemiološke i kliničke značajke hospitaliziranih bolesnika u KZIB s LB u dvogodišnjem razdoblju, mikrobiološku dijagnostiku te procijenili učinak antimikrobne terapije. Većina bolesnika su muškarci odrasle i starije životne dobi, sporadično oboljeli. Dvoje bolesnika je premješteno iz drugih bolničkih ustanova grada Zagreba gdje su bili stekli nozokomijalnu LB (nepublicirani podaci). LB se bilježi tijekom cijele godine, a najveći broj bolesnika bio je hospitaliziran u rujnu. Poznato je da se LB češće pojavljuje u toplijem dijelu godine zbog povoljnih epidemioloških uvjeta. Uz to, u promatranom razdoblju, a osobito 2019. godine na području Hrvatske, srednja godišnja temperatura bila je iznad višegodišnjeg prosjeka čime se može opravdati pojava bolesti tijekom cijele godine. Iako je jedna trećina bolesnika imala poticajnu kroničnu bolest, više od polovice je imalo lakši oblik bolesti. Vrućica, kašalj i zimice su vodeći simptomi, a povišeni reaktanti akutne faze upale (C-reaktivni protein, sedimentacija eritrocita, leukociti) dominantni patološki laboratorijski nalazi. Ti su klinički znakovi i nalazi nespecifični jer se otkrivaju i u drugih vrsta pneumonija, poglavito bakterijskih. LB uzrokuje akutnu upalu pluća koju je na temelju kliničkog ili radiološkog nalaza u početku

teško razlikovati od pneumokokne pneumonije^[12]. Legionela je vrlo važan i čest uzročnik izvanbolničkih pneumonija pa na nju treba misliti u svakog bolesnika s CAP. Poznato je da se LB pojavljuje mnogo češće nego što se dijagnosticira. Sporadično pojavljivanje znatno je češće nego epidemijsko i tada se bolest teže otkriva jer može imati blaži klinički oblik pa se ne radi etiološka dijagnostika. Poželjno bi bilo kod svih hospitaliziranih bolesnika s pneumonijom učiniti mikrobiološku dijagnostiku LB, u prvom redu otkrivanje antigena u urinu. To je i jedan od razloga što se posljednjih 20-ak godina povećava broj dijagnosticiranih LB. Ipak, na taj način 10 do 20% bolesnika s LB može ostati nedijagnosticirano te se u slučaju kliničke sumnje radi i dodatna mikrobiološka dijagnostika LB. Američko torakalno društvo ne preporuča u svih bolesnika s CAP rutinski testirati legionela antigen u urinu, a izuzetak su bolesnici u kojih postoji sumnja temeljem epidemioloških čimbenika (povezanost s epidemijom LB ili nedavno putovanje) ili ako se radi o teškoj CAP^[13]. Premda neki klinički znakovi oboljelih mogu pobuditi sumnju na LB, ne postoji pojedinačni simptom ili znak ili njihova kombinacija koji upućuju na LB. Doduše, Stout i Yu slijedeće znakove i nalaze opisuju patognomičnim za LB: visoka temperatura, hiponatremija, neurološki simptomi, visoka vrijednost LDH i težak oblik bolesti^[14],

što tek dijelom u korelaciji s našim nalazima. Isto tako, rendgenska snimka pluća u LB nije karakteristična, no progresija infiltrata i pleuralni izljev u prvom tjednu bolesti opisuje se u više od polovice bolesnika, unatoč odgovarajućoj terapiji i kliničkom poboljšanju^[9]. Stoga, temeljem kliničke prezentacije i laboratorijskih nalaza LB može stvarati dijagnostičke poteškoće prema bakterijskim, najčešće pneumokoknoj pneumoniji i u konačnici jedino se može dijagnosticirati specifičnim mikrobiološkim testovima.

U 58 analiziranih bolesnika bolest je dijagnosticirana otkrivanjem antigena Lp serotip 1 u mokraći, kod 9 i dokazom prisustva specifičnih protutijela, dok je u 2 bolesnika bolest dijagnosticirana samo serološki. U svakodnevnoj kliničkoj praksi LB se najčešće dijagnosticira jednostavnim ICA, otkrivanjem antigena Lp serotip 1 u mokraći. Metoda ima sličnu osjetljivost kao i druge metode i vrlo visoku specifičnost. Nedostatak joj je što otkriva samo tipospecifični antigen Lp, serotip 1. To je u svakodnevnoj praksi manje važno jer je taj serotip u našoj sredini odgovoran za više od 80% slučajeva LB iako je broj novootkrivenih vrsta legionela u stalnom porastu^[15]. Antigen Lp serotip 1 se pojavljuje rano u mokraći, već prvih dana bolesti, a katkad se zadržava nekoliko tjedana, pa i mjeseci. Uz otkrivanje antigena u mokraći, LB se ponekad dijagnosticira serološki, otkrivanjem visokog titra protutijela u serumu. Nedostatak metode je što je potrebno uzeti dva uzorka seruma u razmaku od 2-3 tjedna te se bolest u pravilu dijagnosticira retrospektivno. U slučaju negativnog nalaza antigena u mokraći, a kliničke sumnje da se radi o LB indicirano je učiniti PCR iz uzoraka donjeg dišnog sustava. Glavni nedostatak PCR je često neadekvatan uzorak gornjeg dijela dišnog sustava zbog čega je osjetljivost testa tada relativno niska. Kultivacija legionela na BCYEa agaru je moguća praktički iz svih uzoraka, a najbolji rezultati se postižu iz uzorka donjeg dijela dišnog sustava (iskašljaj, BAL). Osjetljivost metode je relativno niska, a specifičnost 100% budući da se ne bilježi kolonizacija legionelama^[6]. Nalaz je moguće interpretirati unutar tri do pet dana.

Tri ili 5,0% ispitanih bolesnika s teškim oblikom bolesti je umrlo unatoč svim poduzetim mjerama liječenja. Ipak, zadnjih 30-ak godina bilježi se pad mortaliteta bolesnika s LB. To se tumači češćim korištenjem urinarnog antigena Lp serotip 1 za otkrivanje LB pa je raniji početak adekvatne antimikrobne terapije te inicijalnom empirijskom terapijom koja je usmjerena i na tipične i atipične uzročnike. Ipak, još uvijek 20-25% hospitaliziranih bolesnika s LB zahtijeva mehaničku ventilaciju, a njihov bolnički mortalitet iznosi do 35%^[16].

U tri ili 5% bolesnika započeta je antibiotska terapija beta laktamskim antibiotikom što je dovelo do

zakašnjele adekvatne terapije. Inicijalna antimikrobna terapija u više od polovice bolesnika (53,3%) uključivala je kombinaciju beta laktamskog antibiotika i azitromicina što sugerira da je kliničar temeljem kliničke prezentacije i laboratorijskih pretraga uz LB respektirao i bakterijsku pneumoniju. Zanimljivo je da se nakon mikrobiološke potvrde LB u trećine bolesnika nije mijenjala inicijalna antimikrobna terapija, u pravilu nepotrebna. Kombinacija beta laktamskog antibiotika i makrolida, odnosno fluorokinolona u brojnim istraživanjima nije pokazala veću učinkovitost od monoterapije bez beta laktama. Legionela je intracelularna bakterija, a beta laktamski antibiotici djeluju na razini stanične stijenke. Doduše, opisuju se i dvojne infekcije legionele s drugim bakterijama, no one su ipak rijetke. Stoga je kombinirana antimikrobna terapija opravdana u slučaju potvrđene ili sumnjive dvojne respiratorne ili nerespiratorne infekcije.

U istraživanju smo analizirali provedenu antibiotsku terapiju te posebno analizirali terapijski učinak azitromicina (29 bolesnika), levofloksacina (9 bolesnika) i moksifloksacina (5 bolesnika) uspoređujući normalizaciju temperature, duljinu hospitalizacije i trajanje antimikrobne terapije. Iako, nismo radili statističku usporedbu učinkovitosti antibiotika zbog relativno malog uzorka, iz dobivenih rezultata vidljivo je da se polučio sličan klinički učinak azitromicina, levofloksacina i moksifloksacina. Bolesnici su kraće liječeni azitromicinom što je bilo za očekivati. Burdet i suradnici u svojem sistematskom pregledu i meta-analizi analiziraju učinak kinolona i makrolida u liječenju LB^[17]. Uključili su 12 studija (879 bolesnika) u razdoblju od 1985. do 2013. godine, a među njima niti jedno nije randomizirano kontrolirano istraživanje. Kinoloni su pokazali veću učinkovitost od makrolida no bez statističke značajnosti. Bolesnici liječeni kinolonom su imali kraće bolničko liječenje, veći broj izlječenih, kraće vrijeme do normalizacije temperature i manji broj komplikacija. U istraživanju kod bolesnika s blagom i umjerenom legionela pneumonijom, Blazquez i suradnici bilježe jednak klinički učinak levofloksacina i azitromicina u liječenju LB^[18]. Dodatak rifampicina levofloksacinu kod bolesnika s teškim oblikom LB nije donio dodatnu korist. Varner i suradnici su retrospektivno istraživali publicirane radove (MEDLINE, Ovid baza) u razdoblju od 1970. do 2011. godine koji opisuju ulogu rifampicina u kombiniranoj terapiji LB^[19]. Prema njihovim zaključcima, dodatak rifampicina monoterapiji makrolidima ili fluorokinolonima treba razmotriti samo kod bolesnika s teškim oblikom LB ili značajnim komorbiditetima (nekontrolirani dijabetes, pušači ili KOPB) uključujući i imunokompromitirane te one koji su bili refrakterni na standardnu monoterapiju. U tom slučaju je potreban dodatni oprez zbog nuspojava lije-

ka i međusobne interakcije lijekova. U svom opservacijskom retrospektivnom multicentričkom istraživanju Garcí-Vidal i suradnici u razdoblju od 2000-2014. godine su analizirali učinak levofloksacina, azitromicina i klaritromicina u liječenju LB^[20]. Nije nađeno statistički značajke razlike u normalizaciji temperature, kliničkom oporavku, trajanju intravenske terapije i duljini hospitalizacije kod bolesnika liječenih levofloksacinom, klaritromicinom i azitromicinom. Bolesnici liječeni azitromicinom su imali veću 30-dnevnu smrtnost nego oni liječeni levofloksacinom (5.1% u odnosu na 2.3%), a multivarijantna analiza nije našla statistički značajnu razliku u mortalitetu. Bolesnici liječeni klaritromicinom su dulje liječeni intravenskom terapijom, dulje su bili hospitalizirani no bez statističke značajne razlike u mortalitetu u odnosu na levofloksacin. Retrospektivna analiza Gerhengorna i sur. odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog LB ne pokazuje razliku u mortalitetu, razvoju komplikacija, duljini hospitalizacije i koštanju bolničkog liječenja između bolesnika liječenih levofloksacinom i azitromicinom^[16]. Brojna društva, uključujući Američko društvo za infektivne bolesti, Britansko torakalno društvo i Nizozemsko udruženje torakalnih liječnika preporučuju fluorokinolone ili azitromicin kao antimikrobni izbor u liječenju LB^[21]. Levofloksacin je fluorokinolon izbora za liječenje pneumonija budući da u tkivu pluća ima dva do pet puta veće koncentracije nego u serumu^[22]. Fluorokinoloni pokazuju antimikrobnu aktivnost koja ovisi o koncentraciji pa bi veće doze levofloksacina (750 mg/24h ili čak 500 mg/12h) mogle pojačati baktericidnu aktivnost zbog veće vršne koncentracije lijeka. Tijekom trudnoće makrolidi su lijekovi izbora za liječenje LB budući da ne uzrokuju oštećenje fetusa. Arget i suradnici opisuju uspješno liječenje tigeciklinom koji je derivat tetraciklina u imunokompromitiranog bolesnika s LB koji je bio alergičan na makrolide i fluorokinolone^[23]. Slawek i suradnici u retrospektivnom istraživanju opisuju učinak tigeciklina u 8 bolesnika s teškim oblikom LB (PSI IV ili V) u razdoblju od 2008. do 2016. godine^[24]. Svi bolesnici su prethodno bili liječeni standardnom terapijom azitromicinom ili levofloksacinom u rasponu 1-8 dana (median 3 dana) te su zbog pogoršanja kliničkog statusa liječeni tigeciklinom. Tigeciklin su dobivali ili u kombinaciji (6 - levofloksacinom, 1 - azitromicinom) ili kao monoterapiju (1 bolesnik). Nakon započete terapije tigeciklinom, u 5/8 bolesnika došlo je do kliničkog poboljšanja dok je u trojici došlo do daljnjeg pogoršanja i u konačnici do smrtnog ishoda. Rezultati sugeriraju da je tigeciklin potencijalna druga linija u liječenju teških oblika LB u kojih se bilježi slab klinički učinak standardne terapije levofloksacinom ili azitromicinom. U dva novija multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana istraživanja

faze 3, omadaciklin je pokazao sličnu učinkovitost i sigurnosni profil u odnosu na moksifloksacin^[25,26].

Neuspjeh specifične antimikrobne terapije otvara neka pitanja: ispravnost dijagnoze, mogućnost koinfekcije ili superinfekcije te mogućnost izvanplućne komplikacije bolesti.

Uz antimikrobnu, važna je i suportivna terapija LB. Potrebna je nadoknada tekućine, korekcija elektrolitskog disbalansa, kao i terapija kisikom u hipoksemičnih bolesnika. Dodatna terapija kortikosteroidima kod bolesnika s bakterijskom CAP pa tako i LB je kontraproduktivna te se rutinski ne preporuča. Ipak, kod bolesnika s CAP koji pokazuju pojačani i poremećeni inflamatorni odgovor i razvoj refrakternog septičkog šoka, uslijed čega imaju visok rizik za smrtni ishod preporuča se kratkotrajna kortikosteroidna terapija^[13]. Uz to, kortikosteroidi se mogu primijeniti za post-pneumonički oblik bolesti, kao što je kriptogena organizirajuća pneumonija te plućna fibroza. U teškim oblicima bolesti potrebno je primijeniti izvantjelesnu membransku oksigenaciju (engl. Extracorporeal membrane oxygenation -ECMO).

Zaključak

Temeljem kliničke prezentacije i laboratorijskih nalaza, LB stvara dijagnostičke poteškoće prema bakterijskoj, najčešće pneumokoknoj pneumoniji, te se jedino može dijagnosticirati specifičnim mikrobiološkim testovima. U svakodnevnoj kliničkoj praksi, LB se najčešće dijagnosticira otkrivanjem antigena *L. pneumophila* serotip 1 u urinu te u nekih bolesnika i/ili serološki dokazom prisustva specifičnih protutijela. Azitromicin i levofloksacin su temeljni antibiotici u liječenju bolesnika s LB. U većine hospitaliziranih bolesnika s LB preporuča se inicijalna intravenska antimikrobna terapija koja se treba promijeniti u oralni oblik lijeka kada se bilježi kliničko poboljšanje, ako su bolesnici hemodinamski stabilni i ako toleriraju oralni antibiotik. Liječenje bolesnika s teškim oblikom bolesti i/ili visoko imunosuprimiranih još uvijek predstavlja klinički izazov. Ako se ne postigne uspjeh standardne monoterapije nerijetko se razmišlja o kombiniranoj terapiji. Drugi mogući učinkoviti antibiotici uključuju novije derivate tetraciklina, tigeciklin i omadaciklin, koji čine potencijalno drugu liniju liječenja bolesnika s teškim oblikom LB, a koji su slabo reagirali na standardnu terapiju levofloksacinom ili azitromicinom. Trajanje antibiotske terapije treba slijediti smjernice ostalih CAP. Minimalno trajanje terapije je 3 dana (azitromicin) ili 5 dana (levofloksacin) za bolesnike s blažim oblikom LB koji su afebrilni i klinički stabilni unutar 48 sati, 5-7 dana za bolesnike s blažim oblikom LB, 7-10 dana za umjerene i teške oblike LB ili bolesnike s ko-

morbiditetima (27). Liječenje duže od 10 dana moguće je provesti kod imunokompromitiranih bolesnika ili onih koji su razvili neku komplikaciju bolesti.

LITERATURA:

- [1] 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.
- [2] Parte AC, Sarda Carbasse J, Meier-Kolthoff JP, Reimer LC, Göker M. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature (LPSN) moves to the DSMZ. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2020;70:5607-12.
- [3] European Centre for Disease Prevention and Control: Legionnaires' disease incubation period. [Internet]. 2017 [Accessed 18.04.2021.] Available at: <https://legionnaires.ecdc.europa.eu/?pid=107>.
- [4] Petričević I, Kuzman I, Babić K, et al. Značajke legionarske bolesti kod bolesnika iz prve dokazane epidemije u Jugoslaviji. *Liječ Vjesn.* 1988;110:265-8.
- [5] Edelstein PH, Roy CR. Legionnaires' disease and Pontiac fever. U Bennett JE, Doli R, Blaser MJ, ur. *Principles and Practise of Infectious Diseases.* Philadelphia: Elsevier; 2020: 2814-1815.
- [6] Roig J, Rello J, Yu VL. Legionnaires' disease: a guide to diagnosis and therapy. *J Respir Dis* 2002;23:229-34.
- [7] Cecchini J, Tuffet S, Sonnevile R, et al. Antimicrobial strategy for severe community-acquired legionnaires' disease: a multi-centre retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:1502-9.
- [8] Tan MJ, Tan JS, Hamor RH, Breiman RF. The radiologic manifestations of Legionnaire's (sic) disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Chest.* 2000; 117:398-403.
- [9] Sopena N, Force L, Pedro-Botet ML, et al. Sporadic and epidemic community legionellosis: two faces of the same illness. *Eur Respir J.* 2007;29:138-42.
- [10] Sočan M, Marinić-Fišer N, Kerše D. Comparasion of serologic test with urinary antigen detection for diagnosis of legionnaire's disease in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect.* 1999;5:201-4.
- [11] Fine MJ, Stone RA, Singer DE, et al. Processes and outcomes of care for patients with community-acquired pneumonia: Results from the Pneumonia Patients Outcomes Research Team (PORT) cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;159:970-80.
- [12] Granados A, Podzamczar D, Gudiol F, Manresa F. Pneumonia due to *Legionella pneumophila* and pneumococcal pneumonia: similarities and differences on presentation. *Eur Respir J.* 1989;2:130-4.
- [13] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(7):e45-e67.
- [14] Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl Med* 1997;337:682-7.
- [15] Kuzman I, Puljiz I. Legionarska bolesti: praktički pristup dijagnostici i liječenju. *Medicus* 2005;14:107-13.
- [16] Gershengorn HB, Keene A, Dzierba AL, Wunsch H. The association of antibiotic treatment regimen and hospital mortality in patients hospitalized with *Legionella* pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2015;60:66-79.
- [17] Burdet C, Lepeule R, Duval X, et al. Qinolones versus macrolides in the treatment of legionellosis: a systemic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemoth* 2014;69:2354-60.
- [18] Blazquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Frances LA, et al. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Contr Clin Trial* 2005;40(6):800-6.
- [19] Varner TR, Bookstaver PB, Rudisill CN, Albrecht H. Role of rifampin-based combination therapy for severe community-acquired *Legionella pneumophila* pneumonia. *Ann Pharmacother.* 2011;45:967-76.
- [20] Garcia-Vidal C, Sanchez-Rodriguez I, Simonetti AF, et al. Levofloxacin versus azithromycin for treating *Legionella* pneumonia: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23:653-8.
- [21] Sharaby Y, Nitzan O, Brettar I, Höfle MG, Peretz A, Halpern M. Antimicrobial agent susceptibilities of *Legionella pneumophila* MLVA-8 genotypes. *Sci Reports.* 2019;9(1):6138-48.
- [22] Wimer SM, Schoonover L, Garrison MW. Levofloxacin: A therapeutic review. *Clin Therap.* 1998;20(6):1049-70.
- [23] Arget M, Kosar J, Suen B, Peermohamed S. Successful Treatment of Legionnaires' Disease with Tigecycline in an Immunocompromised Man with a Legion of Antibiotic Allergies. *Cureus.* 2019;11(4):4577-80.
- [24] Slawek D, Altshuler D, Dubrovskaya, Louie E. Tigecycline a a second-line agent for Legionnaires' disease in severely ill patients. *Open Forum Inf Dis.* 2017;4(4):184-6.
- [25] Stets R, Popescu M, Gonong JR, et al. Omadacycline for community-acquired bacterial pneumonia. *N Engl J Med.* 2019; 380:517-27.
- [26] Surani S, Anzueto A, Rodriguez M, Chitra S, Gunter K. Treatment of *Legionella pneumophila* using Omadacycline vs Moxifloxacin: subanalysis results from a phase 3 randomized, double-blind, multicenter study (OPTIC). *Chest Annual Meeting,* 2020.
- [27] Murdoch D, Chambers ST. Treatment and prevention of *Legionella* infection. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on June 15, 2021 Available at: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-legionella-infection>).