

SUMAMED®

20 godina ponosa i povjerenja

AZITHROMYCIN

20 Years of Pride and Trust

Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju legionarske bolesti

Contemporary Approach to Diagnostics and Treatment of Legionnaires' Disease

Ivan Puljiz, Ilija Kuzman

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska c. 8

Sažetak Legionarska bolest je pneumonija koju uzrokuje *Legionella pneumophila*. Čovjek se inficira inhalacijom kontaminiranoga vodenog aerosola. *Legionella* je odgovorna za 2 do 15% pneumonija u općoj populaciji. Od legionarske bolesti oboljevaju sve dobne skupine, a češće stariji ljudi, poglavito oni s kroničnim bolestima srca, pluća i bubrega. Posebno su ugroženi bolesnici s oslabljenim imunostim sustavom. Bolest se klinički očituje različitom težinom i pojavnošću, od blagih oblika do vrlo teških pneumonija. Etiološka dijagnoza legionarske bolesti može se postaviti samo specifičnim mikrobiološkim testovima: kultivacija, otkrivanje antigena u uzorcima dišnog sustava ili u mokraći, serološkim testovima i metodama molekularne dijagnostike. U liječenju legionarske bolesti najvažnije je što prije primijeniti odgovarajući antibiotik. Zakašnjenje u primjeni učinkovitog antibiotika rezultira lošom prognozom. Lijekovi izbora su azitromicin ili fluorokinoloni. U blagim do umjereno teškim oblicima bolesti liječenje se provodi 10 – 14 dana. Ako se liječenje provodi azitromicinom, dovoljna je terapija tijekom pet, odnosno tri dana. U teškim oblicima bolesti ili u imunokompromitiranih bolesnika preporučuje se liječenje od tri tjedna. U slučaju neuspjeha mogu se kombinirati te dvije skupine antibiotika s rifampicinom.

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

Summary Legionnaires' disease is a pneumonia caused by *Legionella pneumophila*. Humans are infected through the inhalation of a contaminated water aerosol. *Legionella* is responsible for 2 to 15% of pneumonias in the general population. Legionnaires' disease affects all age groups, more often elderly people, and especially those with chronic cardiac, pulmonary and renal diseases. Immunocompromised patients are especially at high risk. The disease clinically presents in various degrees of severity and occurrence, from mild forms to very severe pneumonias. Etiological diagnosis of Legionnaires' disease can be made only with specific microbiological testing: cultivation, detection of antigen in respiratory tract or urine samples, serological testing and molecular diagnostics. In the treatment of Legionnaires' disease, it is most important to administer the appropriate antibiotic as early as possible. A delayed administration of an efficient antibiotic may result in a bad prognosis. The drugs of choice are azithromycin and fluoroquinolones. In mild to moderately severe forms of the disease, the treatment lasts 10-14 days. In treatment with azithromycin, a five or three-day therapy is sufficient. In severe cases or in immunocompromised patients, a three-week therapy is recommended. In the case of treatment failure, these two groups of antibiotics may be combined with rifampicin.

Key words: Legionnaires' disease, *Legionella pneumophila*, diagnostics, therapy, macrolides, fluoroquinolones

Legionarska je bolest naziv za upalu pluća koju uzrokuje *Legionella pneumophila*. Bolest je prvi put zabilježena 1976. godine među američkim veteranima iz II. svjetskog rata zbog čega je i dobila ime (1). Sljedeće godine izoliran je uzročnik bolesti i nazvan *Legionella pneumophila* prema aktualnom događaju (2). *L. pneumophila* pripada rodu *Legionella* i porodici *Legionellaceae*. Iako je do sada otkriveno više od 50 vrsta legionela, bolest u čovjeka izaziva 20-ak različitih vrsta (3). Od njih, najvažnija je i za čovjeka najpatogenija *L. pneumophila*, odgovorna za 85 do 90% svih infekcija koje uzrokuju legionele. Ona uključuje 14 antigeni različitih skupina, od kojih je najvažniji serotip 1.

L. pneumophila je aerobna, pleomorfna, gram-negativna bakterija, veličine 1 do 2 µm. *L. pneumophila* je zahtjevna bakterija koja ne raste na uobičajenim hranilištima, a najbolje se kultivira na agaru s puferiranim drvenim ugljenom i ekstraktom kvasca (BCYE) (4).

Epidemiološke i kliničke značajke

Legionele su ubikvitarni mikroorganizmi, rasprostranjeni posvuda, a osobito se lako održavaju i razmnožavaju u vodi i vlažnome tlu. U velikom broju koloniziraju različite

vodoopskrbne sustave i u povoljnim uvjetima lako se namnože tako da vodeni aerosol postane infektivan za čovjeka. Glavni izvori infekcije jesu sustavi za zagrijavanje vode, poglavito dotrajali koji ne mogu postići odgovarajuću temperaturu u cijelom sustavu (5). U takvim situacijama postoji mogućnost za epidemijsko izbijanje bolesti. Tako se i bolest u početku povezivala samo s epidemijama turista i putnika, hotelskih gostiju, posjetitelja velikih poslovnih zgrada te u bolesnika u bolnicama. No, s vremenom se spoznalo da su sporadični slučajevi bolesti mnogo brojniji, ali se teže otkrivaju.

Legionarska bolest se češće pojavljuje u toplijem dijelu godine, najčešće u kolovozu i rujnu. Razlog tomu jesu povoljnije okolnosti za razmnožavanje, lakši prijenos te češća i intenzivnija izloženost čovjeka vodenom aerosolu. Čovjek se inficira inhalacijom kontaminiranog vodenog aerosola ili mikroaspiracijom i izravnom inokulacijom u pluća, a nema prijenosa bolesti s čovjeka na čovjeka (6).

Iako obolijevaju i posve zdrave osobe, u rizične čimbenike ubrajaju se starija životna dob, kronične bolesti, oslabljen imunostani sustav, muški spol, pušenje i alkoholizam. Najvažniji nepovoljni prognostički faktori u legionarskoj bolesti jesu: APACHE II skor > 15 kod prijama, endotrahealna intubacija, starija životna dob, stanje nakon transplantacije bubrega, maligna bolest, imunosupresivno liječenje, *L. pneumophila* serotip 6 i zakasnjelo odgovarajuće antibiotičko liječenje (7).

Legionele su odgovorne za 2 do 15% pneumonija u općoj populaciji. Učestalost bolesti najviše ovisi o promatranoj populacijskoj skupini, podneblju, sezoni, ali i o mogućnosti etiološke dijagnostike. U Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu legionarska se bolest dijagnosticira i liječi od 1978. godine (8). Od tada se u nas redovito pojavljuje, uglavnom u sporadičnom obliku, a zabilježeno je i nekoliko manjih epidemija (9). Zapaža se naglašeno sezonsko obilježje, uglavnom u toplijim mjesecima. Mjesto i način infekcije u većine naših bolesnika nisu poznati. Bolničke infekcije u našoj zemlji nisu registrirane.

Bolest se klinički očituje različitom težinom i pojavnošću, od blagih oblika do vrlo teških pneumonija s visokom stopom smrtnosti. Inkubacija je bolesti 2 do 10 dana, a u imunokompromitiranih bolesnika može biti i dulja. Prvi je simptom bolesti povišena temperatura, nerijetko viša od 40 °C, a praćena je zimicom i tresavicom. Uz to su izraženi i drugi opći simptomi, kao što su vrlo jaka glavobolja, mialgije, artralgije, opća slabost, mučnina i povraćanje. Prvih nekoliko dana bolesnik ne kašlje, a nakon 2 do 5 dana pojavljuje se suhi nadražajni kašalj i drugi respiratorni simptomi, kao pleuralna bol, dispneja i tahipneja (10). Kašalj postupno postaje produktivan. Kliničku sliku bolesti pogoršavaju povraćanje i proljev koji se nerijetko pojavljuju. Isto tako, ponekad se registriraju i simptomi zahvaćenosti središnjega živčanog sustava (somnia, encefalopatija, delirij), kardiovaskularnog sustava, jetre i bubrega (5, 10).

U početku bolesti rendgenska slika pluća, u prethodno zdravih ljudi pokazuje najčešće mrljaste infiltrate, intersticijskog ili bronhopneumonijskog karaktera. U imunokompromitiranih osoba može se već u početku otkriti lobarna

konsolidacija. Plućne promjene su progresivne, pa se u težim slučajevima bolesti otkrivaju opsežni homogeni multifokalni infiltrati, poglavito u neadekvatno liječenih bolesnika. Obostrane se promjene registriraju u 50% bolesnika, a pleuralni izljev u oko 30% (11).

Od laboratorijskih nalaza otkrivaju se jače ubrzana sedimentacija, leukocitoza sa skretanjem ulijevo i visoke vrijednosti C-reaktivnog proteina. U polovici bolesnika registriraju se povišene vrijednosti aminotransferaza, a hiponatremija, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK), proteinurija i hematurija susreću se češće nego u drugim pneumonijama (5, 10, 11).

Dijagnostičke metode

Dijagnoza legionarske bolesti može se postaviti samo specifičnim mikrobiološkim testovima. Izbor mikrobiološke metode ovisi o njezinoj kompliciranosti, potrebnom vremenu za dobivanje nalaza, specifičnosti i osjetljivosti, opremljenosti laboratorija, kao i cijeni (tablica 1). Ponekad je potrebno kombinirati nekoliko metoda, a nalaz kritički prosuđivati.

Tablica 1. Mikrobiološki testovi za dijagnosticiranje legionarske bolesti

Test	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	Vrijeme
kultivacija			
iskašljaj	10-80	100	3-7 dana
aspirat traheje	60-90	100	3-7 dana
BAL	30-90	100	3-7 dana
krv	30	100	3-7 dana
Serologija	40-70	95-99	4-8 tjedana
DFA*			
iskašljaj	33-70	95-99	2-4 sata
pluća	35-75	95-99	2-4 sata
antigen <i>L. pneumophila</i> serotip 1 u urinu			
ELISA**	> 90	99-100	2-3 sata
ICA***	> 90	99-100	15 minuta
PCR****	33-70	98-100	2-4 sata

Legenda:

BAL - bronhoalveolarni lavat

* Test direktne imunofluorescencije

** Imunoenzimski test

*** Imunokromatografski test

**** Lančana reakcija polimerazom

Dokazivanje antigena u urinu

Solubilni antigen *L. pneumophila* pojavljuje se rano u mokraći, već prvih dana bolesti, a katkad se zadržava nekoliko tjedana, pa i mjeseci. Brzi dijagnostički test za otkrivanje antigena u mokraći najjednostavniji je za izvođenje, ne zahtijeva specijaliziranu tehniku, a uz to je i jeftin. Test omogućuje rezultat unutar 30 minuta i ima osjetljivost između 60 i 100% za one bolesnike kod kojih je uzročnik serotip 1 (12, 13). Nedostatak mu je što otkriva samo tipno-specifični antigen *L. pneumophila* serotip 1 koji je odgovoran za više od 80% slučajeva bolesti. U bolesnika s blagom legionarskom bolešću osjetljivost testa kreće se od 40 do 53%, dok je u težim oblicima bolesti između 88 i 100% (13). U geografskim područjima gdje je *L. pneumophila* serotip 1 najčešći uzročnik legioneloze urinarni antigen se preporučuje u bolesnika s kliničkom i epidemiološkom sumnjom na legionarsku bolest. U slučaju negativnog nalaza potrebno je uz tu pretragu paralelno učiniti i neku drugu mikrobiološku metodu (serologiju i/ili kultivaciju). Važno je naglasiti da ovaj test nije alternativa kultivaciji i serologiji. Posljednjih godina otkrivanje antigena *L. pneumophila* serotip 1 u urinu postaje referentna dijagnostička metoda za legionarsku bolest, poglavito u područjima gdje je *L. pneumophila* serotip 1 najčešći uzročnik legionarske bolesti.

Dokazivanje antigena u uzorcima iz dišnog sustava

Prisutnost antigena legionele može se otkriti u uzorcima iz respiratornog trakta izravnom imunofluorescencijom. Metoda se brzo izvodi, ali osjetljivost joj je relativno niska jer ponajviše ovisi o broju legionela u uzorku. Viša je pri obradi transtrahealnog aspirata i biopsijskog materijala nego iskašljaja ili pleuralnog izljeva. Ponekad može dati i lažno pozitivni rezultat (14, 15).

Kultivacija legionela

Legionele su spororastuće nježne bakterije koje se uspješno kultiviraju na selektivnim medijima tijekom prolongiranog inkubacijskog razdoblja. Kultivacija na BCYE-pločama je zlatni standard za laboratorijsku dijagnostiku legionarske bolesti (4). Iako kultivacija ostaje zlatni standard za dijagnostiku legionarske bolesti, niska osjetljivost je ograničavajuća za kliničku rutinsku dijagnostiku (3, 14). Osjetljivost pretrage je niska pri kultivaciji iz krvi, znatno viša iz iskašljaja i zadovoljavajuće visoka iz bronhoalveolarnog lavata i biopsijskog materijala. Uz to, opisuju se značajne razlike kultivacije u različitim laboratorijima. Izolirani sojevi legionele imaju veliko značenje za javno zdravstvo jer omogućuju suptipizacijom usporedbu sa sojevima iz okoliša u slučaju pojave epidemije (16).

Lančana reakcija polimerazom (PCR)

Danas je u kliničkoj dijagnostičkoj primjeni i lančana re-

akcija polimerazom (PCR) koja zahtijeva visokospecijaliziranu opremu i osoblje za izvođenje testa. PCR-testovi otkrivaju sve vrste legionela, omogućuju brz rezultat i imaju visoku osjetljivost koja ovisi o ciljnome mjestu ili "primeru". Većina PCR-testova ima specifično ciljno mjesto unutar 16S rRNK-gena, 5S rRNK-gena, 23S-5S-fiksnoj regiji ili unutar potenciranog gena inhibiranog makroflagom (*mip*) (16-18). Kada se uzmu uzorci iz donjeg dijela dišnog sustava, PCR ima jednaku ili veću osjetljivost od kultivacije (19). Ovom metodom moguće je otkriti legionelu ako je prisutna samo jedna bakterijska stanica, 0,2 CFU (jedinice koje formiraju kolonije) ili 5 fg (femtogram) DNK kromosoma po reakciji (20). Osim visoke osjetljivosti PCR ima prednost u brzini te može otkriti različite serotipove *L. pneumophila*, kao i druge vrste legionela. Otkrivanje vrsta koje nisu *L. pneumophila* može biti relevantno za dijagnosticiranje drugih legioneloza budući da *L. longbeachae* može uzrokovati bolest u imunokompetentnih osoba, odnosno *L. bozemanii* u imunokompromitiranih osoba. Točna identifikacija vrste je važna i zbog epidemioloških istraživanja, odnosno otkrivanja izvora infekcije. Kada se kao "primer" rabi *mip*-gen, osjetljivost PCR-a je 92 do 98% (21). Ako se kao primeri rabe 16S rRNK-gen i *mip*-gen, može se detektirati i najmanja razina *L. pneumophila* u uzorku iskašljaja. Međutim, 16S rRNK otkriva i *L. longbeachae*, dok *mip*-gen registrira jedino *L. pneumophilu*. Uz to, opisuju se lažno pozitivni rezultati, ponekad zbog pogrešne interpretacije nalaza (22). To se poglavito odnosi na testove koji kao "primer" rabe 16S rRNK koji uz to imaju nižu specifičnost (23). Zbog toga je potrebna standardizacija svih laboratorija, a rezultati se trebaju pažljivo interpretirati.

Serološki testovi

U kliničkoj praksi legionarska se bolest najčešće dijagnosticira posredno, odnosno serološki, otkrivanjem titra protutijela u serumu. Najčešći serološki testovi su imunoenzimski test (ELISA) i test indirektno imunofluorescencije (IFA) (24). Obje vrste protutijela, IgM i IgG, mogu se otkriti u serumu bolesnika tijekom legionarske bolesti, no u značajnog postotka bolesnika ne detektiraju se IgG-protutijela jer se pojavljuju relativno kasno (5). Naime, većina bolesnika producira IgM-protutijela koja se rabe za ranu dijagnostiku legionarske bolesti. Ipak, IgM-protutijela se katkad pojavljuju sa zakašnjenjem, što je ograničenje za brzu dijagnostiku. Četverostruki porast titra protutijela u parnim uzorcima seruma ili prisutnost IgM-protutijela u bilo kojem uzorku seruma smatraju se dijagnostičkim (25). Osjetljivost seroloških metoda varira između 41 i 94% (24). Razlog tomu mogu biti različita populacija, izabrana metoda, razlike u upotrijebljenom antigenu, križnim reakcijama i razlikama u sposobnosti detekcije IgM ili IgG-protutijela. ELISA se općenito preferira zbog manje subjektivnosti pretrage, veće osjetljivosti i mogućeg automatiziranog izvođenja, u odnosu na IFA (26). Osjetljivost je viša u prvom uzorku seruma gdje je razina IgM-protutijela još niska za detekciju manje osjetljivom tehnikom kao što je IFA. Dokaz IgM-protutijela metodom ELISA u prvom uzorku seruma trebalo bi potvrditi detekcijom antigena u urinu, odnosno poželjna je dinamika titra u parnom uzorku seruma. Postotak

IgM-pozitivnih rezultata u prvom serumu značajno je manji u starijih bolesnika, što vjerojatno reflektira oslabljen imunosni odgovor u starijih (27).

Liječenje

U liječenju legionarske bolesti najvažnije je što prije primijeniti odgovarajući antibiotik. Zakašnjenje u primjeni učinkovitog antibiotika rezultira lošijom prognozom. Legionele su intracelularne bakterije te su u njihovu liječenju učinkoviti antibiotici koji imaju sposobnost intracelularne penetracije (tablica 2). Preporuke za liječenje legionarske bolesti temelje se na istraživanjima *in vitro* i na životinjskim modelima te kliničkim iskustvima. Razlike u mediju, veličini inokuluma, tipu stanice domaćina, kao i varijacije sojeva mogu objasniti neke kontroverze kod različitih testiranja osjetljivosti legionela (28). Životinjski modeli vjerojatno su vjerodostojniji jer mogu pokazati razlike u više relevantnih parametara, kao što su preživljavanje, sterilizacija pluća te stupanj inflamacije i fibroze pluća. Tako je potvrđeno da je odstranjenje legionela iz pluća učinkovitije novijim fluorokinolonima nego eritromicinom (29). Azitromicin ima bolji učinak od klaritromicina ili eritromicina u mnogim staničnim modelima, kao i u većini životinjskih eksperimentalnih modela (30). Postoje značajne razlike u učinku različitih antibiotika na upalni proces u plućima u tijeku legionarske bolesti. U životinjskim modelima najmanja je inflamacija zabilježena u tijeku terapije azitromicinom, umjerena s fluorokinolonima, a najveća s eritromicinom. Isto tako, u staničnim (makrofagi) modelima dokazano je da azitromicin i fluorokinoloni mogu inducirati prolongiranu i ireverzibilnu inhibiciju intracelularnog rasta legionele, čak i kad se odstrani antibiotik (31, 32).

Tablica 2. Preporučena terapija hospitaliziranih bolesnika s legionarskom bolešću

Antibiotik	Pojedinačna doza	Broj dnevnih doza	Način primjene
<i>Makrolidi/azalidi</i>			
azitromicin	500 mg	1	iv., po.
klaritromicin	500 mg	2	iv., po.
<i>Tetraciklini</i>			
doksiciklin	100 mg	2	iv., po.
<i>Fluorokinoloni</i>			
levofloksacin	500 mg	1	iv., po.
ciprofloksacin	400 mg	2	iv., po.
moksifloksacin	400 mg	1	iv., po.

Makrolidi

Eritromicin je dugo godina bio lijek izbora za legionarsku bolest. Nakon izvješća o kliničkom neuspjehu eritromicina pokušala se povisiti doza lijeka (s 500 mg na 1 gram, 4 puta na dan). No, zbog interakcije s brojnim drugim lije-

kovima, poglavito u imunokompromitiranih bolesnika, kao i nuspojava pri višim dozama, eritromicin je danas uglavnom napušten (28). Unatoč dobroj ekstracelularnoj i intracelularnoj aktivnosti, učinak klaritromicina protiv legionela je bakteriostatski (30). Na temelju dosadašnjih podataka, azitromicin se pokazao najboljim makrolidom s dobrom intracelularnom penetracijom, baktericidnim učinkom, dokazanom kliničkom učinkovitosti, kratkim liječenjem i neznatnim nuspojavama (30). Isto tako, azitromicin se ne veže s citokrom P-450 3A izoenzimima što smanjuje njegovu interakciju s drugim lijekovima, za razliku od makrolida s 14-članim laktonskim prstenom (eritromicin, klaritromicin). To smanjuje mogućnost interakcija. Do sada nije registrirana značajna rezistencija *L. pneumophila* na azitromicin ili neki drugi makrolidni antibiotik (33).

Fluorokinoloni

Fluorokinoloni su učinkovitiji od eritromicina u inhibiciji rasta *L. pneumophila* u različitim intracelularnim modelima (34). Eksperimentalna istraživanja pokazuju da ovi antibiotici ireverzibilno inhibiraju razmnožavanje legionela unutar stanica, a uz to fluorokinoloni imaju baktericidni učinak na intracelularnu replikaciju bakterija (32, 35). U usporedbi liječenja legionarske bolesti makrolidima (eritromicin i klaritromicin) s fluorokinolonima (ofloksacin i levofloksacin) utvrđeno je da su bolesnici koji su primali fluorokinolone ranije postali afebrilni, prije su prelazili na peroralnu terapiju i kraće su hospitalizirani (36). No, bolesnici su u početku dobivali dvostruko više doze fluorokinolona od uobičajenih. Naime, još prije 20 godina bilo je izvještaja o neuspjehu liječenja niskim dozama ciprofloksacina (37).

Za sve kinolone može se reći da imaju dobru aktivnost i nizak MIK jer lako ulaze u stanicu. Istraživanja su pokazala kliničku učinkovitost ciprofloksacina u dozi od 400 mg/dan iv., grepfloksacina 600 mg/dan, levofloksacina 500 mg/dan, ofloksacina 400–800 mg/dan, pefloksacina 800 mg/dan i sparfloksacina 400 mg prvi dan, a poslije 200 mg/dan 10-14 dana (38).

Noviji kinoloni pokazuju bolju učinkovitost od starijih predstavnika s obzirom na MIK, intracelularnu aktivnost i post-antibiotski učinak, no ne postoje veće kliničke usporedbe. Zaključno, noviji kinoloni pokazuju odličan intracelularni potencijal protiv *L. pneumophila*, te se preporučuju u liječenju legionarske bolesti.

Drugi antibiotici

Rifampicin pokazuje vrlo dobru ekstracelularnu i intracelularnu aktivnost, kao i na životinjskim modelima protiv legionela (39). No, opisuju se rezistentni sojevi *L. pneumophila in vitro* (40). Stoga se zbog pojave rezistencije monoterapija rifampicinom ne preporučuje, nego je lijek bio rezerviran u kombinaciji s drugim antibiotikom za teške slučajeve legionarske bolesti. Ograničenje rifampicina je i značajna indukcija citokrom P450-enzimskog sustava i posljedična interakcija s drugim lijekovima.

Trimetoprim-sulfametoksazol, tetraciklini i kloramfenikol

bili su testirani *in vitro*, u životinjskim modelima, kao i kliničkim istraživanjima, no njihova je učinkovitost manja od one makrolida, kinolona i rifampicina (41).

Postoje tek ograničena istraživanja o učinkovitosti streptogramina i ketolida protiv legionela. Iako su pokazali učinkovitost, zbog svoje toksičnosti ne rabe se u liječenju legionarske bolesti (42, 43).

Kombinirana terapija

Kombinirana terapija većinom se provodila u teškim oblicima bolesti. Ne postoje jasni pokazatelji o njezinoj učinkovitosti, a s druge strane kombinirana terapija može povećati rizik od toksičnosti i interakciju lijekova. Međutim, bolesnicima kojima se stanje pogoršava na uobičajenu monoterapiju može se dodati potencijalno učinkovit drugi antibiotik. U staničnim modelima rifampicin neznatno povećava učinkovitost fluorokinolona, a u životinjskim modelima učinkovita može biti kombinacija s makrolidima (28). Ipak, s obzirom na moguću toksičnost i značajne metaboličke alteracije reducirana je upotreba rifampicina, i to ponajprije s azitromicinom i novijim fluorokinolonima. Pored toga, žutica i reverzibilna hiperbilirubinemija pojavljuju se u visokom postotku bolesnika s teškom legionarskom bolesti koji su primili rifampicin (44). Stoga, ako se rabi kao kombinirana terapija, razborita je njegova kraća primjena (< 5 dana).

Neka *in vitro* istraživanja preporučuju kombinaciju makrolida i novijih fluorokinolona (45). Međutim, za sada ne postoje takva klinička iskustva, iako protuupalna aktivnost makrolida i baktericidna aktivnost novijih fluorokinolona mogu biti izbor u teškim slučajevima legionarske bolesti.

Trajanje liječenja

Važno je odrediti duljinu liječenja bolesnika s legionarskom bolešću. Klinička procjena o duljini liječenja ovisi o više čimbenika, kao što su imunosni status, težina kliničke slike, prisutnost izvanplućne komplikacije, zakasnjela odgovarajuća terapija, farmakokinetika i farmakodinamika izabranog lijeka i odgovor na inicijalno liječenje.

U imunokompetentnih bolesnika s blagim do umjereno teškim slučajevima s brzim odgovorom na terapiju dovoljno je provesti liječenje 10–14 dana. Ako se liječenje provodi azitromicinom, dovoljna je terapija od 5, odnosno 3 dana u ukupnoj dozi od 1,5 grama (46). Međutim, u bolesnika sa značajnim kroničnim bolestima, invazivnom ili multisistemskom bolesti, te u imunokompromitiranih preporučuje se liječenje tokom 3 tjedna, izuzev azitromicin, zbog opasnosti od relapsa bolesti. Uz to se za hospitalizirane bolesnike u početku preporučuju parenteralni pripravci antibiotika. Neki autori za teže oblike bolesti, kao i imunokompromitirane bolesnike inicijalno preporučuju dvostruko više doze od uobičajenih. Nakon stabilizacije stanja, pri težim oblicima bolesti, parenteralni oblik lijeka može se zamijeniti peroralnim oblikom. Ne postoje istraživanja koja preporučuju prelazak s parenteralnog na peroralni pripravak lijeka ("switch therapy"), kao ni vrijeme otpusta iz bolnice. Tijekom trudnoće makrolidi su lijekovi izbora za liječenje legionarske bolesti budući da ne uzrokuju oštećenje fetusa.

Zaključno možemo reći: u bolesnika s blagom do srednje teškom legionarskom bolešću lijek izbora je azitromicin ili fluorokinoloni. Uz to, u teškim slučajevima bolesti postoji mogućnost kombinacije tih dviju skupina antibiotika s rifampicinom.

Literatura

1. FRASER DW, TSAI T, ORNSTEIN W i sur. Legionnaires` disease. Description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977;297:1189-97.
2. 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.
3. FIELDS BS, BENSON RF, BESSER RE. Legionella and Legionnaires` disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:506-26.
4. DEN BOER JW, YZERMAN EP. Diagnosis of Legionella infection in Legionnaires` disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:871-8.
5. ELDESTEN 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, str. 2711-25.
6. MUDER RR, YU VL, WOO A i sur. Mode of transmission of Legionella pneumophila: A critical review. *Arch Intern Med* 1986;146:1607-12.
7. ROIG J, RELLO J. Legionnaires` disease: A rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1110-29.
8. PETRIČEVIĆ I, PRESEČKI V, SOLDI I. Legionarska bolest u naših bolesnika. *Liječ Vjesn* 1980;102:181-4.
9. KUZMAN I, PULJIZ I. Legionarska bolest. *Medicus* 2005;14:107-13.
10. KUZMAN I. Legionella pneumophila (Legionarska bolest). U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schönwald S, ur. Infektologija. 1. izd. Zagreb: Profil; 2006, str. 645-52.
11. SOPENA N, SABRIA-LEAL M, PEDRO-BOTET ML i sur. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella pneumonia* and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998;113:1195-200.
12. DOMINGUEZ J, GALI N, MATAS L i sur. Evaluation of a rapid immunochromatographic assay for the detection of Legionella antigen in urine samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:896-8.
13. YZERMAN EP, DEN BOER JW, LETTINGA KD, SCHELLENKENS J, DANKERT J, PEETERS M. Sensitivity of three antigen tests associated with clinical severity in a large outbreak of Legionnaires` disease in the Netherlands. *J Clin Microbiol* 2002;40:3232-6.
14. MURDOCH DR. Diagnosis of Legionella infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:64-9.
15. FORMICA N, YATES M, BEERS M i sur. The impact of diagnosis by Legionella urinary antigen test on the epidemiology and outcomes of Legionnaires` disease. *Epidemiol Infect* 2001;127:275-80.
16. LINDSAY DS, ABRAHAM WH, FALLON J. Detection of mip gene by PCR for diagnosis of Legionnaires` disease. *J Clin Microbiol* 1994;32:3068-9.
17. BALLARD AL, FRY NK, CHAN L i sur. Detection of *Legionella pneumophila* with a real-time PCR hybridization assay. *J Clin Microbiol* 2000;38:4215-8.
18. HERPERS B, de JONGH BM, van der ZWALUW K, HANNEN EJ. Real-time PCR assay targets the 23S-5S spacer for direct detection and differentiation of *Legionella* spp. and *Legionella pneumophila*. *J Clin Microbiol* 2003;41:4815-6.
19. CLOUD JL, CARROLL KC, PIXTON P, ERALI M, HILLYARD DR. Detection of *Legionella* species in respiratory specimens using PCR with sequencing confirmation. *J Clin Microbiol* 2000;38:1709-12.
20. Van der ZEE A, VERBAKEL H, de JONG C, POT R, BERGMANS A, PEETERS M. Novel PCR-Probe Assay for Detection of and Discrimination between *Legionella pneumophila* and other *Legionella* species in Clinical Samples. *J Clin Microbiol* 2002;40:1124-5.
21. DIEDEREN BMW, KLUYTMANS JA, VANDENBROUCKE-GRAULS CM, PEETERS MF. Utility of real-time PCR for diagnosis of Legionnaires` disease in routine clinical practice. *J Clin Microbiol* 2008;46:671-7.
22. MUDER RR, YU VL. Infection due to Legionella species other than *L. pneumophila*. *Clin Infect Dis* 2002;35:990-8.
23. DIEDEREN BMW, de JONG CM, MARMOUK F, KLUYTMANS JA, PEETERS MF, Van der ZEE AA. Evaluation of real-time PCR for the early detection of *Legionella pneumophila* DNA in serum samples. *J Med Microbiol* 2007;56:94-101.
24. ROJAS A, NAVARRO MD, FORNES FE i sur. Value of serological testing for diagnosis of Legionellosis in outbreak patients. *J Clin Microbiol* 2005;43:4022-5.
25. ELDELSTEIN PH. Detection of antibodies to *Legionella* spp. U: Rose NR, Hamilton RG, Detrick B, ur. Manual of clinical laboratory immunology. 6. izd. Washington DC: ASM Press; 2002, str. 468-76.
26. BOSHUZEN HC, DEN BOER JW, DE MELKER H i sur. Reference value for the SERION classic for detecting *Legionella pneumophila* antibodies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:706-8.
27. DIEDEREN BMW, KLUYTMANS JA, PEETERS MF. Evaluation of vircell enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay for detection of antibodies against *Legionella pneumophila*. *Clin Vac Immunol* 2006;13:361-4.
28. ROIG J, RELLO J, YU VL. Legionnaires` disease: a guide to diagnosis and therapy. *J Respir Dis* 2002;23:229-34.
29. ELDESTEN PH, CALARCO K, YASUI VK. Antimicrobial therapy of experimentally induced Legionnaires` disease in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:849-56.
30. STOUT JE, ARNOLD B, YU VL. Activity of azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, dirithromycin, quinupristin/dalfopristin and erythromycin against *Legionella* species by intracellular susceptibility testing in HL-60 cells. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:289-91.
31. ELDESTEN PH, ELDESTEN MA. In vitro activity of azithromycin against clinical isolates of Legionella species. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:180-1.
32. ELDESTEN PH, ELDESTEN MA, LEHR KH, REN J. In-vitro activity of levofloxacin against clinical isolates of Legionella spp., its pharmacokinetics in guinea pigs, and use in experimental *Legionella pneumophila* pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:117-26.
33. PLOUFFE JF, BREIMAN RF, FIELDS BS i sur. Azithromycin in the treatment of *Legionella pneumonia* requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2003;37:1475-80.
34. SABRIA M, YU VL. *Legionella* species (Legionnaires` disease). U: Yu VL, Weber R, Roullet D, ur. Antimicrobial therapy and vaccines. 2. izd. New York: Apple Trees Productions; 2002, str. 395-417.

35. STOUT JE, ARNOLD B, YU VL. Comparative activity of ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, and erythromycin against *Legionella* species by broth microdilution and intracellular susceptibility testing in HL-60 cells. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:37-43.
36. SABRIA M, PEDRO-BOTET ML, GOMEZ J i sur. Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires` disease. *Chest* 2005;128:1401-5.
37. KURZ RW, GRANINGER W, EGGER TP i sur. Failure of treatment of *Legionella pneumophila* with ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:389-91.
38. DEDICOAT M, VENKATESAN P. The treatment of Legionnaires` disease. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:747-52.
39. NIMMO GR, BULL JZ. Comparative susceptibility of *Legionella pneumophila* and *Legionella longbeachae* to 12 antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:219-23.
40. BARKER JE, FARRELL ID. The effects of single and combined antibiotics on the growth of *Legionella pneumophila* using time-kill studies. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:45-53.
41. ELDESTEIN PH. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires` disease: a review. *Clin Infect Dis* 1995;(Suppl):21:265-76.
42. BEBEAR C, BOUANCHAUD DH. A review of the in-vitro activity of quinpristin/dalfopristin against intracellular pathogens and mycoplasmas. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(Suppl):59-62.
43. ELDESTEIN PH, ELDESTEIN MA. *In vitro* activity of the ketolide HMR 3647 (RU 6647) for *Legionella* spp., its pharmacokinetics in guinea pigs, and use of the drug to treat guinea pigs with *Legionella pneumophila* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:90-5.
44. HUBBARD RB, MATHUR RM, MacFARLANE JT. Severe community-acquired *Legionella* pneumonia: treatment, complications and outcome. *Quart J Med* 1993;86:327-32.
45. MARTIN SJ, PENDLAND SL, CHEN C, SCHRECKENBERGER P, DANZIGER LH. *In vitro* synergy of macrolide-quinolone combinations against 41 clinical isolates of *Legionella*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1419-21.
46. ROIG J, RELLO J. Legionnaires` disease: a rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1119-29.

Adresa za dopisivanje / Corresponding Address

Prim. dr. sc. Ivan Puljiz, dr. med.
 Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
 10000 Zagreb, Mirogojska c. 8
 e-mail: ipuljiz@bfm.hr

Primljeno / Received

6. 3. 2009.
 March 6, 2009

Prihvaćeno / Accepted

20. 3. 2009.
 March 20, 2009

Sumamed[®]
azitromicin



20 godina ponosa i povjerenja!

Liječenje
akni

 **PLIVA**

PLIVA  antibiotici