

# Liječenje izvanbolničkih pneumonija u obiteljskoj medicini

---

**Nicoletto, Natale**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:378745>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Natale Nicoletto

LIJEČENJE IZVANBOLNIČKIH PNEUMONIJA U OBITELJSKOJ MEDICINI

Diplomski rad

Rijeka, 2021

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Natale Nicoletto

LIJEČENJE IZVANBOLNIČKIH PNEUMONIJA U OBITELJSKOJ MEDICINI

Diplomski rad

Rijeka, 2021

Mentor rada: ~~zv.~~ Prof. dr. sc. Ines Diminić-Lisica

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_, pred  
povjerenstvom u sastavu:

1. Dor. Dr. sc. Branislava Popović
2. Doc. Dr. sc. Aleksandar Ljubotina
3. Doc. Dr. sc. Tatjana Čulina

Rad sadrži 29 stranica, 0 slika, 5 tablica, 86 literaturnih  
navoda.



## Sadržaj

Popis skraćenica i akronima .....	
Uvod .....	1
Epidemiologija .....	2
Patofiziologija i patologija .....	3
Podjela pneumonija .....	4
Klinička dijagnoza .....	6
Laboratorijske pretrage .....	7
Mikrobiološka dijagnoza .....	8
Mikrobiološka analiza iskašljaja .....	8
Hemokultura.....	8
Detekcija antigena .....	9
Serološke metode.....	10
Molekularna dijagnostika .....	10
Slikovne metode.....	11
Procjena težine bolesti .....	13
Liječenje.....	14
Mjesto liječenja .....	15
Početak antimikrobne terapije.....	16
Antimikrobna terapija .....	16
Liječenje influence.....	17
Liječenje covid-19 pneumonije .....	18
Supportivna terapija.....	18
Praćenje bolesnika .....	19
Prevenција .....	19
Zaključci .....	20
Sažetak .....	21
Summary .....	21
Literatura .....	22
Životopis.....	29

## Popis skraćenica i akronima

SARS-CoV-2	–	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
COVID-19	–	coronavirus disease 10
JIL	–	jedinica za intenzivno liječenje
ACE2	–	angiotensin converting enzyme 2
HCAP	–	healthcare-associated pneumonia
LR	–	likelihood ratio
CRP	–	C-reaktivni protein
OR	–	odds ratio
BCYE	–	buffered charcoal yeast extract
PCR	–	polymerase chain reaction
LAMP	–	loop-mediated isothermal amplification
RQ-PCR	–	real-time quantitative polymerase chain reaction
NAAT	–	nucleic acid amplification tests
RIDT	–	rapid influenza diagnostic test
LUS	–	lung ultrasonography
IDSA/ATS	–	Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society
PSI	–	pneumonia severity index
CURB-65	–	confusion, urea, respiratory rate, blood pressure – 65
CRB-65	–	confusion, respiratory rate, blood pressure – 65
CT-proAVO	–	carboxy-terminal provasopressin
MR-ADM	–	midregional proadrenomedullin
pro-ADM	–	pro-adrenomedullin
TFAD	–	the time to first antibiotic dose

## Uvod

Pneumonija je akutna upala plućnog parenhima karakterizirana pojavom znakova upale donjeg dišnog sustava poput kašlja, boli u prsima, otežanog disanja, povišene temperature i boli u prsištu. Uzrokovana je različitim uzročnicima, a pojavljuje se u svim dobnim skupinama, u osoba sa različitim kroničnim bolestima i različitim imunosnim statusom te se zbog toga prezentira neujednačenim simptomima i različitom težinom bolesti. Pneumonija je najozbiljnija infektivna bolest u dišnom sustavu i bez obzira na to što sudjeluje samo s jednim postotkom u svim akutnim infekcijama dišnog sustava pneumonija zauzima šesto mjesto među glavnim uzročnicima smrti, a uvjerljivo prvo mjesto među infektivnim bolestima<sup>[1]</sup>. U obiteljskoj medicini liječnici najčešće liječe izvanbolničku pneumoniju što je sindrom u kojem se upala pluća razvije u imonkompetentnih osobama koje nisu bile nedavno hospitalizirane<sup>[2]</sup>. Unatoč tome što su pneumonije uzrok značajnog morbiditeta i mortaliteta pneumonije su često pogrešno dijagnosticirane, pogrešno liječene i podcijenjene<sup>[3]</sup>. Umjesto naziva „izvanbolnička pneumonija“ u Hrvatskoj se često koristi naziv „pneumonija iz opće populacije“ ili „domicilna pneumonija“, a u literaturi na engleskom jeziku koristi se naziv „community-acquired pneumonia“<sup>[1]</sup>. U ovome radu naziv „pneumonija“ se odnosi na izvanbolničke pneumonije ako nije drugačije naglašeno. Cilj ovog rada je naglasiti veliki značaj ranog prepoznavanja i liječenja pneumonije u obiteljskoj medicini sukladno svim aktualnim znanstvenim saznanjima i preporukama za rad u praksi. Dodatno, virus SARS-CoV-2 (engl. Severe acute respiratory syndrome corona virus 2) koji uzrokuje COVID-19 (engl. corona virus disease 19) je jedan je od novih uzročnika pneumonije koja ima svoje specifičnosti dijagnostike i liječenja te je važno istražiti i razmatrati strategiju liječenja na primarnoj razini sukladno epidemiološkim i kliničkim kriterijima.



## Epidemiologija

Pneumonija je česta i prema Hrvatskom Zdravstveno-Statističkom Ljetopisu broj pneumonija godišnje u prošlom desetljeću iznosi 57083 do 66589 pneumonija što predstavlja incidenciju od 1,2% do 1,8% uz uzlazni trend<sup>[4,5,6]</sup>. Slična incidencija je i u drugim razvijenim državama poput Sjedinjenih Američkih Država<sup>[7]</sup> iako je teško dobiti točan uvid u incidenciju zbog raličitog prijavljivanja u različitim državama<sup>[8]</sup>. Incidencija je povećana kod osoba starije životne dobi i to osobito kod muškaraca kod kojih je incidencija u skupini iznad 65 godina nekoliko puta viša nego kod žena. Također incidencija ovisi o godišnjem dobu i dvostruko je veća zimi nego u proljeće<sup>[9,10]</sup>. Epidemiologija COVID-19 pneumonije je složena zbog velikog broja asimptomatskih slučajeva COVID-19, oskudnim istraživanjima o COVID-19 koji se liječi izvanbolnički, velikom broju pneumonija sa negativnim rendgenskim nalazom<sup>[11]</sup> i heterogenosti istraživanja zbog dinamičke epidemiološke slike i razlike u epidemiološkoj situaciji u različitim zemljama. U jednom istraživanju u Kini 81% COVID-19 slučajeva su bili blagi bez pneumonije ili sa blagom pneumonijom, 14% su bile ozbiljne pneumonije koje su zahtjevale hospitalizaciju na odjelu i u 5% bilo je potrebno primanje na JIL (jedinica za intenzivno liječenje), a smrtnost među potvrđenim slučajevima je bila 2.3%. Slični podatci su opaženi i u Italiji<sup>[12]</sup>. U Hrvatskoj je ukupna incidencija COVID-19 od početka epidemije 8808 na 100000 stanovnika i ukupni mortalitet od početka epidemije je 200 na 100000 stanovnika<sup>[13]</sup>. Mortalitet pacijenata koji se liječe ambulantno je manji od 1%, a kod pacijenata koji su morali biti hospitalizirani do 27%<sup>[14]</sup>. Mnogobrojne životne navike su faktori rizika za pojavu pneumonije poput pušenja, pothranjenosti, velikog broja ukućana, kontakti sa životinjama, loše održavani zubi i niži stupanj obrazovanosti. Također raznovrsna klinička stanja u anamnezi povećavaju rizik od razvoje pneumonije, a od njih su najznačajnija nedavno

preboljena pneumonija, pneumonija sa pozitivnim radiogramom bilo kada u životu, invazivni dijagnostički zahvati na dišnom sustavu u posljednjih godinu dana te brojne kronične bolesti poput astme, dijabetesa, kroničnog srčanog i jetrenog zatajenja<sup>[15]</sup>.

## Patofiziologija i patologija

Dugo se smatralo da su pluća kod zdrave osobe sterilna međutim danas se zna da to nije tako<sup>[16]</sup> i pneumonija nastaje tek kada infektivni uzročnici nadvladaju obrambene mehanizme koji često mogu biti oslabljeni raznim čimbenicima koji povećavaju rizik za nastanak pneumonije. Najčešći načini kontaminacije pluća uzročnicima su aspiracija i inhalacija dok su hematogeno širenje i širenje sa okolnih struktura puno rjeđe. Obrambeni mehanizmi počinju u nosu gdje se mehaničkom filtracijom spriječava prolazak velikih čestica u donji respiratorni sustav. U usnoj šupljini prisutna je uobičajena flora i mnogo čimbenika poput fibronektina koji sprečavaju kolonizaciju uzročnika pneumonije. Refleksi ždrijela i cilije u bronhalnom stablu su sljedeći vrlo važni mehanički obrambeni mehanizmi. Ako uzročnici nadvladaju te mehanizme u alveolama se nalaze makrofazi i obrambeni čimbenici poput surfaktanta. Pneumonija u većini slučajeva ne nastaje zbog direktnog oštećenja parenhima uzročnicima nego zbog neprimjerenog upalnog odgovora. Neprimjereni otpuštanje čimbenika upale dovodi do povećane provodljivosti kapilara i ispunjenosti alveola eksudatom što uzrokuje smanjenje razmjene plinova. Patološki pneumonija ima četiri stadija. Prvi stadij je stadij kongestije u kojem dolazi do nakupljanja edema u alveolima. Ovaj stadij traje oko 24 sata nakon kojeg nastupa drugi stadij koji se naziva crveno ojetrenje zbog nakupljanja eritrocita u alveolama. Nakon toga dolazi do sivog ojetrenja gdje se nakuplja fibrin i bijele krvne stanice nakon kojeg nastupa rekonvalescentni stadij. Ovaj tipični slijed stadija danas se u praksi rijetko odvija zbog rane primijene antibiotika. Ova četiri stadija tipična su za alveolarne pneumonije dok kod

intersticijskih dolazi do edema alveolarnih septa i nakupljanja monocita u njima<sup>[3,16]</sup>. SARS-CoV-2 virus se pomoću svojeg proteina S veže na receptor ACE2 (engl. angiotensin converting enzyme 2) te bolest nastaje zbog neprimjerenog upalnog odgovora i trombotske i mikroangiopatske vaskulopatije plućnih kapilara<sup>[18]</sup>. Sekundarna plućna infekcija je dokazana kod 6.9% pacijenata hospitaliziranih zbog COVID-19<sup>[19]</sup>.

## Podjela pneumonija

Općenito se sve pneumonije se mogu podijeliti na nekoliko načina. Temeljni način kao polazište za ovaj rad je podjela prema mjestu infekcije na izvanbioničke pneumonije i bolničke pneumonije. Bolničke pneumonije podrazumijevaju stanja sa novootkrivenim rendgenskim infiltratom nastalim nakon dva ili više dana od prijema u bolnicu i pneumonije u bolesnika sa oslabljenim imunitetom<sup>[1]</sup>. U literaturi na engleskom jeziku također se često izdvajaju pneumonije povezane sa mehaničkom ventilacijom i pneumonije povezane sa zdravstvenom skrbi (engl. healthcare-associated pneumonia – HCAP) gdje su uključene pneumonije kod pacijenata koju su bili hospitalizirani u zadnjih 90 dana, pacijenti u domovima, pacijenti koju su nedavno primali intravensku terapiju ili bili na hemodijalizi<sup>[3,20]</sup>. Ova podjela je važna jer o skupini pneumonija ovisi vjerojatni uzročnik, terapija i prognoza. Pojam pneumonije povezane sa zdravstvenom skrbi u širokoj je uporabi u Sjedinjenim Američkim Državama međutim u Europi postoje radovi koji smatraju da je izdvajanje te vrste pneumonija korisno<sup>[21]</sup>, ali i neki koji smatraju da je štetno<sup>[20]</sup> te se korištenje tog pojma zbog sličnosti uzročnika sa izvanbolničkim pneumonijama u Europi ne preporuča<sup>[22]</sup>. Etiološki pneumonije se mogu podijeliti na bakterijske, virusne i gljivične<sup>[16]</sup>. Vrlo značajna je podjela na tipične/bakterijske i atipične pneumonije opisana u tablici (tablica 1) bazirana na kliničkoj podjeli.

*Tablica 1. Obilježja bakterijskih i atipičnih pneumonija*

Obilježje	Bakterijska pneumonija	Atipična pneumonija	Obilježje	Bakterijska pneumonija	Atipična pneumonija
Najučestaliji uzročnik	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Nalaz Perkusije	Skraćeni zvuk, muklina	Normalan
Dob	Osobe starije životne dobi	Osobe mlađe životne dobi	Nalaz auskultacije	Bronhalno disanje, krepitacije i hropci	Normalan u početku, kasnije hropci
Temperatura	Visoka, često praćena tresavicom	Visoka, rijetko praćena tresavicom	Rendgenski nalazi	Homogena, oštro ograničena sjena	Nježna, mrljasta neoštro ograničena sjena
Kašalj	Produktivan	Suh/odsutan	Broj leukocita	Neutrofilija	Normalan
Kataralni simptomi	Česti	Rijetki	C-reaktivni protein	Vrlo povišen	Umjereno povišen
Iskašljaj	Purulentan	Odsutan	Aminotransferaze	Normalne	Nerijetko povišene
Bol u prsima	Česta	Rijetka	Komplikacije	Često	Rijetke
Opći simptomi	Izraženi	Dominiraju kl. slikom	Epidemiološka obilježja	Sporadično	Epidemijska Pojava
Herpes labialis	Često	Rijetko	Težina bolesti	Ozbiljnija prognoza	Dobra prognoza

Modificirano prema Kuzman I et al. i Begovac J. et al.<sup>[1,23]</sup>

Najčešći uzročnici su redom prema učestalosti su: *Streptococcus pneumoniae*, respiratorni virusi, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydomphila psittaci* i *Coxiella burnetii*. *S. Pneumoniae* je najčešći uzročnik u ambulantnom liječenju, kod hospitaliziranih pacijenata i kod onih kojima je bilo potrebno liječenje u jedinici intenzivnog liječenja<sup>[1]</sup>. Kod pacijenata liječenih ambulantno slijedeći najčešći uzročnici nakon *S. Pneumoniae* su respiratorni virusi<sup>[22]</sup>, a *M. pneumoniae* i *C. pneumoniae* zajedno čine oko 30% uzročnika<sup>[24]</sup>. Kod pacijenata kod kojih je potrebna hospitalizacija odnos uzročnika je sličan, ali su učestaliji *H. Influenzae*, *M. catarrhalis* te *Staphylococcus aureus*. Kod pacijenata liječenih u jedinici intenzivnog liječenja učestaliji su gram negativni uzročnici i *S. Aureus* te *L. pneumophila*<sup>[22]</sup>. Daljnje podjele su kronološka podjela na akutne i kronične upale, patološka podjela na alveolarne i intersticijske, epidemiološka na primarne, sekundarne i oportunističke pneumonije<sup>[17]</sup>. Također postoji

podjela prema radiološkom nalazu. Alveolarne pneumonije su uglavnom izazvane bakterijama i prezentiraju se kao homogena, oštro ograničena, lobarna sjena često praćena izljevom. Bronhopneumonija se prezentira kao rendgenska sjena koja je mrljasta, neoštro ograničena i može imati multiple infiltrate i nastaje zbog sekundarne bakterijske nastale hematogenim načinom širenja. Intersticijska pneumonija prezentira se kao nježni, mrežoliki ili mrljasti neošto ograničen infiltrat i uobičajen je za atipične uzročnike. Nekrotizirajuća pneumonija je posljedica destrukcije parenhima koja se prezentira kao patološko prosvjetljenje i posljedica je stafilokoka, anareobnih i gram negativnih bakterija<sup>[1]</sup>.

## Klinička dijagnoza

Pacijenti kod kojih trebamo posumnjati na pneumoniju su oni sa novim žarišnim znakovima u prsima, dispnejom, tahipnejom, tahikardijom većom od 100 otkucaja u minuti i povišenom temperaturom<sup>[22]</sup>. Dijagnostika uvijek počinje od najjednostavnije metode i kreće prema složenijima, a kombinacija anamneze i kliničkog pregleda ima specifičnost od 56% i osjetljivost od 67%<sup>[25]</sup>. Anamneza je prvi dio dijagnostičkog puta u kojem anamneza, klinički pregled i dijagnostički testovi imaju različite omjere vjerojatnosti (eng. likelihood ratio – LR)<sup>[26]</sup>. Anamneza daje mnoštvo podataka uključujući vrućicu te vrućica predstavlja jedan od najkorisnijih podataka sa LR=2.1-1.7, praćena dispnejom koja je također jedan od simptoma koji su značajni sa LR=1.4. Od respiratornih simptoma prisutnost sputuma (LR=1.3) također govori u prilog pneumoniji, dok bol u grlu i kataralni simptomi imaju LR=0.78. U kliničkom pregledu u općem statusu najznačajniji su vitalni znakovi: temperatura viša od 37.8 (LR=1.4-4.4), tahikardija veća od sto otkucaja u minuti (LR1.6-2.3) i tahipneja veća od dvadeset u minuti (LR=1,2-3.4)<sup>[27]</sup>. Pulsna oksimetrija se treba napraviti svima sa sumnjom na pneumoniju<sup>[28]</sup> te pO<sub>2</sub> (saturacija kisikom) ≤90% ima nisku osjetljivost, ali dobru specifičnost i metoda je korisna za izdvajanje

pacijenta sa lošijom prognozom bolesti<sup>[29]</sup>. Pregled pluća perkusijom i osobito auskultacijom ima veliki značaj (LR=1.6-6,1) sa osjetljivošću od 33% i specifičnošću od 87%<sup>[27, 30]</sup>. Ako pacijent nema tahipneju veću od 20 udisaja po minuti, temperaturu veću od 37.8°C i tahikardiju veću od 100 otkucaja u minuti vjerojatnost da pacijent ima pneumoniju je manja od jedan posto<sup>[27]</sup>. Češći simptomi COVID-19 koji mogu upućivati na SARS-CoV-2 kao uzročnik su anosmia (64%), vrućica (56-99%), kašalj (55-82%), gubitak teka (40%), umor (38-70%), iskašljaj (27-34%), dispneja (19%-57%), zimica (12-15%), mijalgija (11-45%), grlobolja (5-14%), glavobolja (3-14%) i proljev (2-24%)<sup>[31]</sup>.

## Laboratorijske pretrage

Za ispravnu dijagnozu, procjenu težine bolesti i stanju kroničnih bolesti neophodno je napraviti sljedeće nalaze krvi: C-reaktivni protein (CRP), kompletna krvna slika, glukoza u krvi, ureja, kreatinin, aminotransferaze i elektroliti. Ovi nalazi nisu neophodni za počinjanje terapije<sup>[23]</sup>. CRP i prokalcitonin su dva biomarkera koja su najviše istraženi kod infekcija donjeg dišnog sustava<sup>[16]</sup>. Smjernice preporučuju korištenje CRP-a za diferencijaciju pneumonija od drugih infekcija dišnog sustava<sup>[22,23,32]</sup>. Razina CRP-a niža od 20 mg/L sa trajanjem simptoma duže od jednog dana ukazuje sa velikom vjerojatnošću da se ne radi o pneumoniji, CRP do 100 mg/L sugerira na manje teške pneumonije koje su posljedice nebakterijskih uzročnika, vrijednosti više od 100 mg/L čine pneumoniju vrlo vjerojatnom, a razina iznad 200 mg/L upućuje na teške pneumonije<sup>[22,23]</sup>. Analiza 17 istraživanja pokazala je da razina CRP-a viša od 20mg/L u kombinaciji sa kliničkim simpotimima ima osjetljivost 80-90% i specifičnost 30-50%<sup>[33]</sup>. Omjer vjerojatnost (eng. odds ratio – OR) za razinu CRP-a veću od 20 mg/L je 5.02 što je slično OR za procalcitonin. Iako neke studije pokazuju korisnost određivanja prokalcitonina zbog smanjenja

korištenja antibiotika u primarnoj zdravstvenoj skrbi<sup>[34]</sup> smjernice ne preporučaju njegovo korištenje<sup>[22,23,32]</sup>.

## Mikrobiološka dijagnoza

### Mikrobiološka analiza iskašljaja

U pacijenata sa blagom kliničkom slikom koji se liječe ambulantno ne preporuča se uzimanje sputuma za bojanje po Gramu i kulturu<sup>[22]</sup>. Iskašljaj se treba mikrobiološki obraditi kod pacijenata sa težom kliničkom slikom, kod onih pacijenata koji su bili hospitalizirani ili primali parenteralnu antiobiotiku terapiju u posljednjih devedeset dana<sup>[32]</sup> i to samo ako je moguće uzeti kvalitetan uzorak prije početka empirijske antiobiotičke terapije<sup>[22]</sup>. Kvalitetan uzorak je onaj u kojem u iskašljaju ima više od 25 polimorfonuklearnih leukocita i manje od deset stanica pločastog epitela u jednom vidnom polju pri povećanju od sto puta. Ti kriteriji se zovu Washingtonski kriteriji prema doktoru koji ih je predložio<sup>[35]</sup> i uzorci moraju biti obrađeni unutar dva sata od preuzimanja ili biti skladišteni na temperaturi od 4 stupnja celzijusa<sup>[36]</sup>. Prema jednom istraživanju od pacijenata sa pneumonijom koji su trebali biti hospitalizirani od trećine se mogao dobiti iskašljaj, a samo pola od tih uzoraka su bili adekvatni prema navedenim kriterijima. Brojna istraživanja pokazuju da je pretraga sputuma uspješna u pronalaženju uzročnika u 9-21% slučajeva kod hospitaliziranih pacijenata. Terapija se promijenila prema nalazu iskašljaja samo kod 1-12% hospitaliziranih pacijenata. Bez obzira na te loše statističke podatke ova pretraga je jednostavna i jeftina i zbog toga zadržava svoju korisnost<sup>[37]</sup>.

### Hemokultura

Uzimanje krvi za hemokulture se ne preporuča osim za pacijente koje je potrebno hospitalizirati ili kada se radi o HCAP<sup>[32]</sup>. Hemokulture imaju nisku osjetljivost i prema jednoj analizi 15 radova sa 3898 sudionika kod samo 3.5% pacijenata sa pneumonijom su hemokulture pozitivne. Osjetljivost ove pretrage je vrlo niska, ali je specifičnost skoro sto posto<sup>[38]</sup>. Pozitivne hemokulture rijetko dovode do promjene antibiotika i imaju mali utjecaj na ishod bolesti<sup>[38, 39, 40]</sup>. Međutim preporuča se daljnje provođenje dijagnostičke metode gdje se treba uzeti set od dva uzorka od kojih je jedan za areobne, a drugi za anaerobne uzročnike zbog detektiranja rijetkih i/ili rezistentnih uzročnika i niske cijene pretrage<sup>[32, 38]</sup>.

## Detekcija antigena

Imunokromatografski test detekcije antigena bakterije *Legionella pneumophila* u urinu treba se napraviti kod pacijenata sa teškom kliničkom slikom koje treba hospitalizirati i kada postoji klinička i epidemiološka sumnja na infekciju bakterijom *L. pneumophila*<sup>[22]</sup> poput epidemioloških podataka kao izloženost umjetnim vodenim sustavima, toplo godišnje doba i drugi oboljeli u okolini<sup>[41]</sup>. Legioneloza je pneumonija koja često ima tešku kliničku sliku i čak do 40% slučajeva je potrebno liječiti u JIL-u i smrtnost je do 9%. 91-97% dijagnoza se postavlja na temelju antingenog testa. Test ima visoku osjetljivost od 69-100% i specifičnost od 99-100%. Test otkriva *L. Pneumophilu* serogrupe 1 koja uzrokuje 90% legioneloza međutim ne otkriva prisutnost ostalih serotipova i specijesa od kojih su najčešći *L. micdadei*, *L. bozemanii* i *L. dumoffii* te 8% pacijenata sa legionelozom ne izlučuje antigene mokraćom. U tim slučajevima zlatni standard je kultura na BCYE (engl. buffered charcoal yeast extract) podlozi koja ima 81% osjetljivost i sto posto specifičnost što je bolje nego molekularne metode PCR (engl. polymerase chain reaction) i LAMP (engl. loop-Mediated isothermal amplification) čija



je prednost samo u bržem dobivanju rezultata jer ponekad za rezultat kulture uzorka potrebno do dva tjedna<sup>[42,43]</sup>.

Test detekcije antigena bakterije *Streptococcus pneumoniae* u urinu treba se napraviti samo kod teških pneumonija koje treba hospitalizirati. Osjetljivost testa u istraživanjima je 65-100%, a specifičnost je 100% i test je osjetljiviji ako je klinička slika izraženija. Test je koristan zbog visoke osjetljivosti i specifičnosti kod pacijenata sa neadekvatnim iskašljajem i kod pacijenata kod kojih je započeta empirijska antimikrobna terapija. Korištenje testa ima povoljan utjecaj na mortalitet i trajanje boravka u bolnici<sup>[32,44]</sup>.

Test detekcije antigena virusa influence se ne preporuča nego se preporuča korištenje PCR testa za virus influence. To je zbog niske osjetljivosti testa od 51-67% dok molekularne metode imaju osjetljivost od 99%<sup>[45]</sup>.

## Serološke metode

Serološke metode se ne preporučaju za redovitu svakodnevno uporabu nego samo kod hospitaliziranih pacijenata kod kojih se sumnja na pneumoniju uzrokovanu atipičnim uzročnicima. Serološka dijagnostika je metoda kojom se određuje titar antitijela protiv određenih uzročnika u krvi. Uzimaju se i analiziraju dva uzorka seruma sa razmakom od dva do tri tjedna i uspoređuje se razina protutijela i ako je došlo do četverostrukog povećanja to se naziva serokonverzija i potvrđuje dijagnozu. Osjetljivost ove metode je 50% i ima sto postotnu specifičnost<sup>[23,46]</sup>.

## Molekularna dijagnostika

Molekularne metode, poglavito PCR, preporučene su kod pacijenata koje treba hospitalizirati sa kliničkom sumnjom na *S. Pneumoniae* u slučaju već započete empirijske terapije ili u

slučaju kliničke sumnje na atipičnu pneumoniju ili influencu<sup>[22,23]</sup>. Kod hospitaliziranih pacijenata kvantitativna lančana reakcija polimerazom u stvarnom vremenu (engl. real-time quantitative polymerase chain reaction – RQ-PCR) u iskašljaju je najbolja metoda za otkrivanje *S. Pneumoniae* i dovodi do etiološke diagnoze dvostruko češće nego hemokulture ili kultura iskašljaja. Osjetljivost je najbolja od svih metoda i iznosi 59-79% i specifičnost od 88%. Najvažnija osobina ove metode je to što je ako su pacijenti već primili empirijsku terapiju kada je RQ-PCR pozitivan kulture iskašljaja su negativne u 80% slučajeva međutim ako je prošlo više od 24 sata od davanja antibiotika i RQ-PCR je neučinkovit<sup>[45]</sup>. Također može služiti kao metoda za određivanje težine bolesti jer kod RQ-PCR veliki broj kopija bakterijske DNA povezan sa većim rizikom za septički šok, potrebu za mehaničkom ventilacijom i smrtni ishod<sup>[48]</sup>. Postoje istraživanja koja pokazuju da je PCR manje osjetljiv od serologije za etiološku dijagnozu atipičnih pneumonija međutim istraživanja koja govore suprotno su mnogo brojnija i mnogo njih dolazi do zaključka da je najbolje kombinirati ove dvije metode<sup>[22]</sup>. Za influenza virus treba se koristiti test amplifikacije nukleinskih kiselina (engl. nucleic acid amplification tests – NAAT) umjesto brzog influenza dijagnostičkog testa (engl. rapid influenza diagnostic test – RIDT) jer je osjetljivost RIDT u usporedbi sa NAAT kao zlatnim standardom samo 0-33%<sup>[44]</sup>. Kod pacijenata sa COVID-19 PCR je zlatni standard i prema jednom meta istraživanju nazofaringealni/faringealni bris ima osjetljivost od 73.3%, analiza iskašljaja ima osjetljivost 97.2%, specifičnost PCR metode je 100%, ali postoje lažno negativni rezultati ako je PCR napravljen u prvih sedam dana od infekcije<sup>[49]</sup>.

## Slikovne metode

Randgenskim snimanjem postavlja se konačna dijagnoza pneumonije<sup>[22]</sup>. Snimka se treba napraviti u posteroanteriornom i lateralnom smjeru. Na rendgenskoj snimci može se

pneumonija prezentirati kao homogena, oštro ograničena, lobarna sjena često praćena izljevom što se često vidi kod pneumonije uzrokovane *S. Pneumoniae* i pokazuje infiltrat u alveolama. Mrljasto neoštro ograničene multifokalne sjene je bronhopneumonija koja uglavnom nastaje nakon hematogenog rasapa uzročnika i vidi se kod *S. Aureusa*. Pneumonija koja zahvaća intersticij prezentira se kao nježni, mrežoliki ili mrljasti neograničeni infiltrat i upućuje na atipičnu pneumoniju. U nekrotizirajućoj pneumoniji dolazi do destrukcije parenhima i prezentira se kao patološka prosvjeteljenja i nastaje kao posljedica *S. Aureusa* i gram negativnih bakterija<sup>[1]</sup>. Jedno istraživanje pokazalo da se se kod hospitaliziranih pacijenata pneumonija dokaže rendgenskom slikom kod samo ¼ trećine pacijenata. Rendgenska slika je češće negativna kod starijih osoba i kod dehidriranih pacijenata te kod pacijenata koji nemaju pneumoniju uzrokovanu *S. Pneumoniae* nego gram negativnim uzročnicima ili drugim streptokokima. Radiološko snimanje se treba ponavljati jer u 7% pacijenata sa početno urednim radiološkim nalazom se pneumonija dokazala drugim snimanjem. Mortalitet je sličan kod pacijenata sa kliničkom sumnjom na pneumoniju i kod onih sa radiološki dokazanom pneumonijom tako da nedostatak radiološkog dokaza ne opovrgava kliničku dijagnozu i nije kontraindikacija za empirijsku terapiju<sup>[50]</sup>. COVID-19 pneumonija često se ne prikazuje na radiogramu te metoda ima osjetljivost 33-69% i prikazuje multifokalne periferne uglavnom bilateralne promjene<sup>[11,51]</sup>. Kompjuterizirana tomografija (engl. chest tomography – CT) se preporuča samo kod pacijenata kod kojih je teško postaviti dijagnozu. Provođenje CT-a kod tih pacijenata dovodi do promjene dijagnoze u samo 8% pacijenata i njegova korist je uglavnom u isključenju dijagnoze pneumonije u nejasnim slučajevima što dovodi do smanjena nepotrebnog antimikrobnog liječenja. Ultrazvuk pluća (engl. lung ultrasonography – LUS) se u brojnim istraživanjima pokazao kao vrlo dobra metoda sa osjetljivošću 80-90% i specifičnošću od 70-90%. LUS je povoljna metoda zbog njegove

dostupnost i zbog toga što ne uključuje ionizirajuće zračenje, ali treba provesti istraživanja o utjecaju te metode na klinički ishod<sup>[52]</sup>.

## Procjena težine bolesti

Nakon postavljanja dijagnoze treba procijeniti težinu bolesti jer o tome ovisi da li će se pacijent liječiti ambulantno, na odjelu ili u JIL-u. Treba se koristiti kombinacija kliničke slike i objektivnog alata za procjenu rizika<sup>[32]</sup>. Za procjenu rizika koriste se alati PSI (engl. Pneumonia Severity Index), CURB-65 (engl. confusion, urea, respiratory rate, blood pressure – 65) i njegova modifikacija CRB-65 što je CURB-65 bez ureje koji se podjednako rabe<sup>[23]</sup> te opisani su u tablicama (tablice 2, 3).

*Tablica 2. Pneumonia Severity Index*

Rizični Čimbenik	Bodovi
Dob	Muškarci = broj godina Žene = broj godina – 10
Smještaj u domu	+ 10
Neoplastična bolest	+ 30
Bolest jetre	+ 20
Kongestivno srčano zatajenje	+ 10
Cerebrovaskularna bolest	+ 10
Bubrežna bolest	+ 10
Poremećaj svijesti	+ 20
Tahipneja $\geq 30$	+ 20
Sistolički tlak < 90	+ 20
Temperatura $\geq 40$ °C ili < 35 °C	+ 15
Tahikardija ( $\geq 125$ /min)	+ 10
Arterijski pH < 7,35	+ 30
Ureja > 11,0 mmol/L	+ 20
Natrij < 130 mmol/L	+ 20
Glukoza $\geq 14,0$ mmol/L	+ 10
Hematokrit < 30%	+ 10
pO <sub>2</sub> < 60 mmHg ili saturacija kisikom < 90%	+ 10
Pleuralni izljev	+ 10

Preuzeto iz Fine MJ et al.<sup>[53]</sup>

Tablica 3. Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure - 65

Rizični čimbenik	Bodovi
Confusion: novonastala konfuzija	+ 1
Ureja: > 7 mmol/L	+ 1
Respiratory rate: tahipneja 30/min	+ 1
Blood pressure: sistolički tlak < 90 ili dijastolički tlak < 60 mmHg	+ 1
65 – osoba starija od 65 godina	+ 1

Preuzeto iz Lim WS et al.<sup>[54]</sup>

Glavna prednost PSI-a u odnosu na druge dvije metode je to što su brojna istraživanja pokazala da je precizniji u identifikaciji pacijenata sa pneumonijom koji imaju blaži oblik bolesti<sup>[32]</sup>. U jednom istraživanju alat PSI je grupirao više pacijenata u skupinu pacijenata sa niskim rizikom nego alat CURB (68% naprema 51%) i oni su imali i manji mortalitet (1.4% naprema 1.7%)<sup>[55]</sup>. Jedno meta istraživanje u kojem je analizirano 23 istraživanja u kojima je bilo uključeno 22753 pacijenata pokazalo je da PSI ima osjetljivost 90% i specifičnost 53%, CURB-65 ima osjetljivost 62% i specifičnost 79%, a CRB-65 osjetljivost 33% i specifičnost 96%<sup>[56]</sup>. CURB-65 i CRB-65 su praktični zbog svoje jednostavnosti<sup>[22]</sup> i prema brojnim istraživanjima prediktivna vrijednost im je slična kao PSI<sup>[57]</sup> čak i ako se CRB-65 dodatno modificira i koristi samo sistolički tlak<sup>[58]</sup>. Brojni markeri poput CRP-a, prokalcitonina, carboxy-terminal provasopressin (CT-proAVO), midregional proadrenomedullin (MR-ADM), pro-ADM (pro-adrenomedullin) su istraživani i pokazalo se da imaju potencijal u predviđanju mortaliteta, ali jos nije utvrđeno kako ih uklopiti u procjenu težine bolesti zajedno sa kliničkim stanjem i objektivnim alatima za procjenu rizika<sup>[22]</sup>.

## Liječenje

## Mjesto liječenja

Nakon dijagnoze i procjene težine bolesti treba donijeti odluku o mjestu liječenja gdje se koriste PSI, CURB-65 i CRB-65 prema tablici (tablica 4)<sup>[20]</sup> i za primanje u JIL se također koriste IDSA/ATS kriteriji (tablica 5) gdje je potreban jedan veliki ili tri mala kriterija za primanje pacijenta u JIL<sup>[59]</sup>.

Tablica 4. Mjesto liječenja pacijenta

Mjesto liječenja	Sustav CURB-65	Sustav PSI
Ambulantno liječenje	0 – 1	>70
Hospitalizacija na odjelu	2	71-130
Jedinica intenzivnog liječenja	3 – 5	>130

Napravljeno prema Kuzman I et al.<sup>[23]</sup>

Tablica 5. IDSA/ATS (engl. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society) kriteriji

<b>Veliki kriteriji</b>
Potreba za invazivnom mehaničkom ventilacijom
Septički šok s potrebom primjene vazopresora
<b>Mali kriteriji</b>
Tahipneja $\geq 30/\text{min}$
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$
Zahvaćenost više plućnih režnjeva
Promjena stanja svijesti
Ureja $> 7 \text{ mmol/L}$
Leukopenija $< 4 \times 10^9 /\text{L}$
Trombocitopenija $< 100 \times 10^9 /\text{L}$
Hipotermija $< 36$ stupnjeva Celzijusa
Hipovolemija zbog koja je potreba velika nadoknada tekućine

Preuzeto iz Mandell LA et al.<sup>[59]</sup>

Individualna procjena je važna kod pacijenata starijih od 65 godina sa čimbenicima rizika. 37.4% pacijenata primljenih u jedan hitni centar (engl. – emergency department) sa PSI manjim od 70 su bili hospitalizirani, a razlog je bio prisutnost komorbiditeta u 71,5% slučajeva<sup>[60]</sup>.  
Određivanje mjesta liječenja pacijenata sa COVID-19 pneumonijom je složenije zbog nedavne

pojave bolesti i brojnih heterogenih istraživanja. Prema jednom istraživanju čak 21.1% pacijenata hospitaliziranih sa CURB-65 0 ili 1 je imalo loši ishod bolesti<sup>[61]</sup>. U jednom sličnom istraživanju pacijenti sa CURB-65 2 ili manje koji su bili hospitalizirani imali su mortalitet 16.7%<sup>[56]</sup>, a istraživanje koje je proučavalo specifičnost CURB-65 4 ili više pokazalo je da taj parameter ima visoku osjetljivost i specifičnost za COVID-19. Iz toga se može zaključiti da je CURB-65 koristan, ali kod nekih pacijenata sa niskim CURB-65 se može razviti teška bolest<sup>[62]</sup>. Za hospitalizaciju se parcijalni tlak kisika dobiven pulsnom oksimetrijom pokazao kao vrlo korisni parametar za određivanje potrebe sa hospitalizacijom. PO<sub>2</sub> <93% pokazuju da se radi o COVID-19 pneumoniji gdje je potrebna hospitalizacija<sup>[31]</sup>.

### Početak antimikrobne terapije

Smjernice preporučaju počinjanje liječenja odmah po početku liječenja, što prije ili unutar 4 sata od donošenja dijagnoze<sup>[22,23]</sup>. Ove preporuke su uglavnom napravljene prema retrospektivnim istraživanjima, ali neka klinička istraživanja o TFAD (vrijeme do prve doze antibiotika; engl. the time to first antibiotic dose) kod pacijenata sa srednje teškom i teškom pneumonijom pokazuju da razlike u TFAD ako je manji od osam sati nisu povezane sa mortalitetom<sup>[63,64]</sup>.

### Antimikrobna terapija

Lijek prvog izbora za liječenje tipične pneumonija kod pacijenata koji se liječe ambulantno je amoksisilin u dozi od 500mg do 1000mg tri puta dnevno. Kod liječenja starijih pacijenata i mlađih sa komorbiditetima može se primijeniti ko-amoksiklav u dozi 1g dva puta dnevno. Druge terapijske mogućnosti su cefuroksim aksetil ili cefpodoksim u dozi 500mg dva puta dnevno, levofloksacin 500g dnevno i moksifloksacin 400mg dnevno. U slučaju perzistiranja temperature nakon tri dana treba lijek za bakterijsku pneumoniju zamijeniti lijekom za

atipičnu pneumoniju. Lijek prvog izbora za liječenje atične pneumonije kod pacijenata koji se liječe ambulantno je azitromicin u dozi od 500g. Druge terapijske mogućnosti su klaritromicin u dozi od 500g dva puta dnevno i doksiciklin u dozi 100g dva puta dnevno. Također je moguće kombiniranje terapije za bakterijsku i atipičnu pneumoniju kod bolesnika sa komorbiditetima. U slučaju da je pacijent nedavno uzimao antimikrobnu terapiju za pneumoniju preporuča se korištenje druge skupine lijekova zbog moguće bakterijske rezistencije na antibiotike. Antimikrobna terapija treba trajati sedam do deset dana osim terapije azitromicinom koja traje tri dana te se preporuča da se liječenje nastavi barem dva do tri dana nakon pada temperature na normalne vrijednosti. U slučaju neuspješnog liječenja treba pacijente hospitalizirati<sup>[23,32]</sup>.

Istraživanja o učinkovitosti raznih lijekova kod ambulantnih pacijenata ne pokazuju značajniju dobit korištena nekog lijeka u odnosu na druge i glavni uzroci za to su mali broj nepovoljnih ili smrtnih ishoda kod pacijenata i heterogenost istraživanja te zbog toga razne preporuke često koriste podatke o učinkovitosti lijekova kod pacijenata sa izvanbolničkom pneumonijom koji su bili hospitalizirani<sup>[32,66,67]</sup>. U Hrvatskoj rezistencija bakterije *S. Pneumoniae* na makrolide iznosi 32%, na oralni penicilin 23% i na amoksicilin <10% i zato je amoksicilin lijek izbora. Liječenje makrolidima treba izbjegavati kao monoterapiju kod bakterijskih pneumonija<sup>[22,68,69]</sup>. Meta istraživanje o respiratornim flouokinolonima pokazalo je da je njihova učinkovitost visokih 91.9% kao i kod drugih antibiotika 89.7% i u Hrvatskoj rezistencija na flouokinolone je 0%<sup>[68,70]</sup>.

## Liječenje influence

Pneumoniju za koju se sumnja da je uzrokovana influencom za vrijeme epidemije treba liječiti inhibitrima neuraminidaze oseltamivirom ili zanamivirom ako je trajanje bolesti manje od dva



dana<sup>[23]</sup>. Meta istraživanja su pokazala da su inhibitori neuraminidaze učinkoviti i smanjuju trajanje simptoma od 0.4 do 1.0 dana, dovode do smanjenja simptoma 24% više nego placebo i dovode do smanjenja vjerojatnosti od komplikacija za 29% do 43%. Inhibitori neuraminidaze su također djelotvorni kao postekspozicijska profilaksa u 58.5-89% slučajeva<sup>[71, 72]</sup>.

## Liječenje covid-19 pneumonije

Smjernice za liječenje COVID-19 ne preporučaju korištenje antimikrobne terapije za blagi i srednje teški COVID-19 koji ne zahtjeva hospitalizaciju osim ako ne postoji klinička sumnja, radiološki nalazi ili biomarkeri koji upućuju na bakterijsku pneumoniju ili se radi o imunokompromitiranim pacijentima<sup>[31,73,74,75]</sup>. Meta istraživanje koje je analiziralo istraživanja koja su prijavljivala ambulantne i hospitalizirane pacijente zajedno pokazalo je da u toj skupini od 4048 pacijenata kod njih 59.3% su bili propisani antibiotici od kojih je najčešći bio azitromicin. U tom istraživanju 8.6% pacijenata je imalo dokazanu bakterijsku infekciju što pokazuje da je veliki rizik od nepotrebnog propisivanja antibiotika<sup>[76]</sup>. Brojni lijekovi poput azitromicina, hidroksiklorokina, kortikosteroida, tocilizumaba su bili istraživani, ali se ne preporučuju u smernicama Americkog Društva za Infektivne Bolesti (engl. Infectious Disease Society of America – IDSA) kod pacijenata koji se ambulantno liječe osim bamlanivimaba/etesevimaba i casirivimaba/imdevimaba kod pacijenata sa visokom vjerojatnošću za razvijanje komplikacija međutim kod te preporuke je niska sigurnost dokaza<sup>[74]</sup>.

## Suportivna terapija

Suportivna terapija kod pacijenata sa pneumonijom koji se liječe ambulantno uključuje pijenje adekvatnog volumena tekućine, mirovanje za vrijeme trajanja vrućice, te po potrebi snižavanje

povišene temperature i analgeziju pomoću paracetamola ili ibuprofena<sup>[23]</sup>. Prema smjernicama antitusici, antihistaminici, ekspektoransi, mukolitici, bronhodilatatori i inhalatorni kortikosteroidi ne koriste se<sup>[22,23]</sup> jer nije jasno da su te skupine lijekova djeletvornije od placebo učinka, a mogu uzrokovati nuspojave češće od placeba. Istraživanja su često sa suprotnim rezultatima i potencijalno nepristrana zbog financiranja farmaceutskih tvrtki te su potrebna dodatna istraživanja<sup>[77]</sup>.

## Praćenje bolesnika

Učinkovitost liječenja treba pratiti jednostavnim kliničkim parametrima poput tjelesne temperature, hemodinamskih parametara i respiratornih simptoma. Pacijente treba pregledati 48-72 sata nakon početka liječenja ovisno o kliničkoj slici, a liječenje se smatra neuspjelim ako se simptomi ne poboljšaju u 72 sata. U tom slučaju treba ponoviti laboratorijske nalaze, ponavljanje rendgenske slike, promjeniti terapiju i razmotriti hospitalizaciju. Kontrolna slika pluća se ne treba napraviti kod pacijenata koji nisu stariji od 50 godina, a kod starijih bolesnika treba je napraviti od dva do četiri tjedna nakon obustave antibiotika<sup>[23,32]</sup>. Od laboratorijskih nalaza, CRP analiziran trećeg ili četvrtog dana bolesti je značajan prognostički znak<sup>[22]</sup>. Kontrolna rendgenska slika je važna zbog detekcije malignih bolesti i drugih dijagnoza. U jednom meta istraživanju rezultati su pokazali da je kontrolna rendgenska slika je dovela do dijagnoze maligne bolesti u 1.5% slučajeva i do drugih dijagnoza u 3.7%<sup>[78]</sup>.

## Prevenција

Prevenција uključuje savjete o promjeni životnih navika poput pušenja, opće preventivne mjere, izbjegavanje iritansa i liječenje drugih bolesti dišnog sustava<sup>[68]</sup>. Pušenje povećava rizik

od invazivne pneumokokne bolesti dva do četiri puta, a rizik od influence je sedam puta veći sa značajno težom kliničkom slikom<sup>[79]</sup>. Nakon preboljele pneumonije pneumokokno cijeplivo preporuča se starijim pacijentima, pacijentima sa kroničnim bolestima ili imunokompromitiranim, a jedna revakcinacija za pet godina preporuča se u zadnje dvije grupa<sup>[20]</sup>. Postoje dvije vrste cijepliva od kojih je starije 23-valentno polisaharidno cijeplivo pokazano kao neučinkovitim u jednom meta istraživanju<sup>[80]</sup>, ali novo 13-valentno konjugirano cijeplivo pokazano vrlo dobrim u istraživanjima sa 42,240 ispitanika sa učinkovitosti od 75%<sup>[81]</sup>. Cijeplivo za virus influence posebno se preporuča osobama starijim od 65 godina, osobama sa kroničnim plućnim, bubrežnim i srčanim bolestima, imunokompromitirani, trudnicama, medicinskom osoblju i kod svih ostalih ljudi<sup>[23]</sup>. Meta istraživanja pokazuju da je cijeplivo protiv influence umjerene učinkovitosti od oko 51% i ovisi značajno o vrsti korištenog cijepliva i o virusu influence u kruženju<sup>[82, 83, 84, 85]</sup>. Cijepliva protiv SARS-CoV-2 virusa su u širokoj uporabi i imaju učinkovitost od 94.6%<sup>[83]</sup> te većina pacijenata, njih 59%, koji su morali biti hospitalizirani nakon primanja cijepliva su bili hospitalizirani u prva dva tjedna kada imunski odgovor od cijepliva još nije bio potpuno razvijen<sup>[86]</sup>.

## Zaključci

Izvanbolnička pneumonija je akutna bolest koja zahtjeva brzo postavljanje dijagnoze i pravovremeno liječenje u obiteljskoj medicini. Liječnik treba pratiti nove spoznaje o pneumoniji, pogotovo o COVID-19, da bi mogao odgovoriti na temeljna pitanja: ima li pacijent pneumoniju, koji je potencijalni uzročnik, da li je bolesnik životno ugrožen i da li je potrebno bolničko liječenje te koju etiološku i simptomatsku terapiju primijeniti. Za to su bitne anamneza, klinički pregled, sustavi bodovanja i laboratorijski i nalazi krvi te mikrobiološka dijagnostika prema indikaciji. Rendgenska slika pluća je zlatni standard u dijagnozi

pneumonije. Kod liječenja pri odabiru inicijalne terapije je važno je pored kliničkih karakteristika bolesnika pratiti rezistenciju na antibiotike obzirom da je inicijalna terapija uvijek empirijska.

## Sažetak

Izvanbolnička pneumonija je česta s incidencijom 1.2-1.8% i s njom se redovito susreću liječnici obiteljske medicine koji postavljaju kliničku dijagnozu koristeći se anamnezom, kliničkim pregledom, laboratorijskim pretragama krvi i urina, mikrobiološkom analizom iskašljaja, urina ili nazofaringealnim brisom. Rendgenska pretraga ostaje zlatni standard, a prema potrebi koriste se i druge slikovne metode. Neophodno je procijeniti težinu kliničke slike te pomoću instrumenata procjene (PSI, CURB-65 ili CRB-65) odlučiti da li će se pacijent liječiti ambulantno ili će biti potrebna hospitalizacija. Preporučena antimikrobna terapija uključuje amoksicilin sa ili bez klavulanske kiseline, makrolide, cefalosporine, doksiciklin ili respiratorne fluoronokinolone. Potrebna je također i supportivna terapija. Nakon 48-72 sata neophodno je utvrditi odgovor na terapiju i prema potrebi promijeniti terapiju ili hospitalizati pacijenta u slučaju neuspjeha. Također treba osigurati prevenciju pneumonije kada je to potrebno preporukom promjene životnih navika i cijepljenjem.

Ključne riječi: izvanbolnička pneumonija, liječenje, obiteljska medicina

## Summary

Community acquired pneumonia is common with incidence of 1.2-1.8% and it is something family practitioners encounter often, and they must determine clinical diagnosis using anamnesis, clinical exam, blood and urine laboratory tests, microbiological analysis of sputum, urine, or nasopharyngeal swab. X-ray remains the gold standard and if required other imaging

methods can be used. It is necessary to determine the severity and using prediction tools (PSI, CURB-65, or CRB-65) decide if a patient will be treated as an ambulatory patient or is hospitalization required. Recommended antimicrobial therapy includes amoxicillin with or without clavulanic acid, macrolides, cephalosporins, doxycycline or respiratory fluoroquinolones. Supportive care is also required. After 48-72 hours response to therapy should be assessed and if required therapy should be changed or patient should be hospitalized in case of therapy failure. Also, pneumonia prevention needs to be ensured when it is necessary by recommending lifestyle changes and vaccination.

Keywords: community acquired pneumonia, treatment, family medicine

## Literatura

1. Kuzman I. Pneumonija. U: Begovac J i suradnici. Klinička Infektologija. Medicinska Naklada, 2018;142-159.
1. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014 Oct 23;371(17):1619-28
3. Mandell LA, Wunderink RG. Clinical Syndromes: Community-Acquired Infections. U: Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th Edition. McGraw-Hill Education, 2017; 803-813.
4. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2011. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2011.
5. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2014. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015.
6. Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2019. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020.
7. Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2006. Natl Health Stat Report. 2008 Aug 6;(8):1-29.
8. Ferreira-Coimbra J, Sarda C, Rello J. Burden of Community-Acquired Pneumonia and Unmet Clinical Needs. Adv Ther. 2020 Apr;37(4):1302-1318

9. Almirall J, Bolívar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, Bartolomé M, Balanzó X. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000 Apr;15(4):757-63.
10. Pneumonia – ERS. Dostupno na: <https://www.erswhitebook.org/chapters/acute-lower-respiratory-infections/pneumonia/#:~:text=The%20overall%20incidence%20of%20CAP,000%20cases%20are%20expected%20annually>. Pristupljeno 12. lipanj, 2021.
11. Cleverley J, Piper J, Jones MM. The role of chest radiography in confirming covid-19 pneumonia. *BMJ*. 2020 Jul 16;370:m2426.
12. Dhar Chowdhury S, Oommen AM. Epidemiology of COVID-19. *Journal of Digestive Endoscopy*. 2020;11(1):3-7.
13. Croatia COVID. Dostupno na <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/croatia/>. Pristupljeno 13. lipanj, 2021.
14. Almirall J, Morató I, Riera F, Verdaguer A, Priu R, Coll P, Vidal J, Murgui L, Valls F, Catalan F, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and Chlamydia pneumoniae infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J*. 1993 Jan;6(1):14-8.
15. Almirall J, Bolívar I, Serra-Prat M, Roig J, Hospital I, Carandell E, Agustí M, Ayuso P, Estela A, Torres A; Community-Acquired Pneumonia in Catalan Countries (PACAP) Study Group. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. *Eur Respir J*. 2008 Jun;31(6):1274-84.
16. Lim WS. Pneumonia—Overview. Reference Module in Biomedical Sciences. 2020;B978-0-12-801238-3.11636-8.
17. Križanac Š, Nola M. Upale pluća. U: Damjanov I, Jukić S, Nola M. Patologija. Treće izdanje. Medicinska Naklada, 2011; 465-479.
18. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2021 Mar 10;372:n436.
19. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec;26(12):1622-1629.
20. Woodhead M. Pneumonia classification and healthcare-associated pneumonia: a new avenue or just a cul-de-sac? *Thorax*. 2013 Nov;68(11):985-6.
21. Venditti M, Falcone M, Corrao S, Licata G, Serra P; Study Group of the Italian Society of Internal Medicine. Outcomes of patients hospitalized with community-acquired, health care-associated, and hospital-acquired pneumonia. *Ann Intern Med*. 2009 Jan 6;150(1):19-26.
22. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the

management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Nov;17 Suppl 6(Suppl 6):E1-59.

23. Kuzman I, Rakuišić N, Čivljak R, Puljiz I, Kutleša M, Topič A, Mažuranić I, Korušić A, Ožvačić Adžić A, Baršić B, Samaržija M, Soldo D. Smjernice za liječenje pneumonija iz opće populacije u odraslih. *Liječ Vjesn* 2017;139:177–191.

24. Gupta SK, Sarosi GA. The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Med Clin North Am.* 2001 Nov;85(6):1349-65, vii.

25. Mandell LA. Community-acquired pneumonia: An overview. *Postgrad Med.* 2015 Aug;127(6):607-15.

26. Summerton N. The medical history as a diagnostic technology. *Br J Gen Pract.* 2008;58(549):273-276.

27. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA.* 1997 Nov 5;278(17):1440-5.

28. Kaysin A, Viera AJ. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2016 Nov 1;94(9):698-706. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2017 Apr 1;95(7):414.

29. Bewick T, Greenwood S, Lim WS. What is the role of pulse oximetry in the assessment of patients with community-acquired pneumonia in primary care? *Prim Care Respir J.* 2010 Dec;19(4):378-82.

30. Arts L, Lim EHT, van de Ven PM, Heunks L, Tuinman PR. The diagnostic accuracy of lung auscultation in adult patients with acute pulmonary pathologies: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Apr 30;10(1):7347.

31. Cheng A, Caruso D, McDougall C. Outpatient Management of COVID-19: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician.* 2020 Oct 15;102(8):478-486.

32. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. 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 Oct 1;200(7):e45-e67.

33. van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. *BMJ.* 2005;331(7507):26.

34. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):CD007498. Published 2017 Oct 12.

35. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc.* 1975 Jun;50(6):339-44.
36. Bartlett JG. Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2011 May;52 Suppl 4:S296-304.
37. Signori LG, Ferreira MW, Vieira LC, Müller KR, Mattos WL. Sputum examination in the clinical management of community-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol.* 2008 Mar;34(3):152-8.
38. Afshar N, Tabas J, Afshar K, Silbergleit R. Blood cultures for community-acquired pneumonia: are they worthy of two quality measures? A systematic review. *J Hosp Med* 2009;4:112–123.
39. Luna HI, Pankey G. The utility of blood culture in patients with community-acquired pneumonia. *Ochsner J.* 2001;3(2):85-93.
40. Waterer GW, Jennings SG, Wunderink RG. The impact of blood cultures on antibiotic therapy in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1999;116:1278–1281.
41. Kuzman I. *Legionella pneumophila* (Legionarska bolest). U: Begovac J i suradnici. *Klinička Infektologija. Medicinska Naklada*, 2018;789-794.
42. Dooling KL, Toews KA, Hicks LA, Garrison LE, Bachaus B, Zansky S, Carpenter LR, Schaffner B, Parker E, Petit S, Thomas A, Thomas S, Mansmann R, Morin C, White B, Langley GE. Active Bacterial Core Surveillance for Legionellosis - United States, 2011-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 Oct 30;64(42):1190-3.
43. Pierre DM, Baron J, Yu VL, Stout JE. Diagnostic testing for Legionnaires' disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017;16(1):59. Published 2017 Aug 29.
44. Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, Niki Y, Matsushima T. Evaluating the use of a *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen detection kit for the management of community-acquired pneumonia in Japan. *Respiration.* 2007;74(4):387-93.
45. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, Pavia AT. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019 Mar 5;68(6):e1-e47
46. Templeton KE, Scheltinga SA, Graffelman AW, et al. Comparison and evaluation of real-time PCR, real-time nucleic acid sequence-based amplification, conventional PCR, and serology for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2003;41(9):4366-4371.
47. Johansson N, Kalin M, Giske CG, Hedlund J. Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae* from sputum samples with real-time quantitative polymerase chain reaction for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008 Mar;60(3):255-61.



48. Rello J, Lisboa T, Lujan M, Gallego M, Kee C, Kay I, Lopez D, Waterer GW; DNA-Neumococo Study Group. Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. *Chest*. 2009 Sep;136(3):832-840.
49. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2021 Jan;49(1):21-29.
50. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes. *Am J Med*. 2004 Sep 1;117(5):305-11.
51. Güneşli S, Atçeken Z, Doğan H, Altınmakas E, Atasoy KÇ. Radiological approach to COVID-19 pneumonia with an emphasis on chest CT. *Diagn Interv Radiol*. 2020;26(4):323-332.
52. Garin N, Marti C, Scheffler M, Stirnemann J, Prendki V. Computed tomography scan contribution to the diagnosis of community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(3):242-248.
53. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243–250.
54. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377–382.
55. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, Graff LG, Fine JM, Fine MJ. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2005 Apr;118(4):384-92.
56. Loke YK, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2010 Oct;65(10):884-90.
57. Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009;64(12):1062-1069.
58. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008 Aug;63(8):698-702.
59. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2(Suppl 2):S27-S72.
60. Aujesky D, McCausland JB, Whittle J, Obrosky DS, Yealy DM, Fine MJ. Reasons why emergency department providers do not rely on the pneumonia severity index to determine the initial site of treatment for patients with pneumonia.

61. Nguyen Y, Corre F, Honsel V, Curac S, Zarrouk V, Fantin B, Galy A. Applicability of the CURB-65 pneumonia severity score for outpatient treatment of COVID-19. *J Infect.* 2020 Sep;81(3):e96-e98.
62. Bradley P, Frost F, Tharmaratnam K, Wootton DG; NW Collaborative Organisation for Respiratory Research. Utility of established prognostic scores in COVID-19 hospital admissions: multicentre prospective evaluation of CURB-65, NEWS2 and qSOFA. *BMJ Open Respir Res.* 2020 Dec;7(1):e000729.
63. Anurag A, Preetam M. Validation of PSI/PORT, CURB-65 and SCAP scoring system in COVID-19 pneumonia for prediction of disease severity and 14-day mortality. *Clin Respir J.* 2021 May;15(5):467-471.
64. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hustinx WN, Gaillard CA, Hak E, Hoepelman AI. Time for first antibiotic dose is not predictive for the early clinical failure of moderate-severe community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(8):913-919.
65. Cheng AC, Buising KL. Delayed administration of antibiotics and mortality in patients with community-acquired pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2009 May;53(5):618-24.
66. Maimon N, Nopmaneejumrulers C, Marras TK. Antibacterial class is not obviously important in outpatient pneumonia: a meta-analysis. *Eur Respir J.* 2008 May;31(5):1068-76.
67. Pakhale S, Mulpuru S, Verheij TJ, Kochen MM, Rohde GG, Bjerre LM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(10):CD002109. Published 2014 Oct 9.
68. Mrduljaš-Đujić N, Tambić-Andrašević A, Bašić-Marković N, Tomičić M. Smjernice za dijagnostiku i antibiotsko liječenje najčešćih infektivnih bolesti u obiteljskoj medicini. U: Bergman Marković B, Diminić Lisica I, Katić M i sur. *Medicinska Naklada*,2020;252-272.
69. Tambić Andrašević A, Tambić T, Katalenić-Janković V i sur. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2017. godini. *Akademija medicinskih znanosti Hrvatske*:2017.
70. Vardakas KZ, Siempos II, Grammatikos A, Athanassa Z, Korbila IP, Falagas ME. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials [published correction appears in *CMAJ.* 2009 Jan 6;180(1):79]. *CMAJ.* 2008;179(12):1269-1277.
71. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2003;326(7401):1235.
72. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet.* 2006 Jan 28;367(9507):303-13
73. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/clinical-management-covid-19.html#a5>

74. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG, Jonkers RE, Aleva RM, Kullberg BJ, Schouten JA, van de Garde EMW, Verheij TJ, van der Eerden MM, Prins JM, Wiersinga WJ. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan;27(1):61-66.
75. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 27:ciaa478.
76. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):520-531.
77. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD001831.
78. Little BP, Gilman MD, Humphrey KL, Alkasab TK, Gibbons FK, Shepard JA, Wu CC. Outcome of recommendations for radiographic follow-up of pneumonia on outpatient chest radiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Jan;202(1):54-9.
79. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 8;164(20):2206-16.
80. Tin Tin Htar M, Stuurman AL, Ferreira G, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177985. Published 2017 May 23.
81. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, van Deursen AM, Sanders EA, Verheij TJ, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Mellelieu T, Pride MW, Crowther G, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emini EA, Gruber WC, Grobbee DE. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015 Mar 19;372(12):1114-25.
82. Rondy M, El Omeiri N, Thompson MG, Levêque A, Moren A, Sullivan SG. Effectiveness of influenza vaccines in preventing severe influenza illness among adults: A systematic review and meta-analysis of test-negative design case-control studies. *J Infect.* 2017 Nov;75(5):381-394.
83. Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, Mahmud SM. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2017 May 15;35(21):2775-2780.
84. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021 Mar 15;39 Suppl 1:A24-A35.

85. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012 Jan;12(1):36-44.

86. Mahase E. Covid-19: Most people admitted to hospital after vaccination were infected before immunity could develop, research shows. *BMJ.* 2021 Apr 30;373:n1127.

## Životopis

Natale Nicoletto rođen je u talijanskom gradu Padovi 14.7.1993. Osnovnu školu i Klasičnu

Gimnaziju Zagreb završava u Zagrebu. Upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski

sveučilišni studij medicina u Rijeci te ga završava i piše diplomski rad 2021. godine.