

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

ynge danske forskere. At Danish Medical Bulletin er nummer to på dr.med.-siden og samtidig ikke findes på ph.d.-siden skyldes, at dette tidsskrift tilbyder at publicere disputatoversigter, men ikke ph.d.-afhandlinger.

Til slut skal det anføres som en mulig fejlkilde, at de valgte årgange af ph.d.ere ligger tæt på ph.d.-reformen i 1993, hvorfor en del af de inkluderede kandidater må have påbegyndt deres studium før reformen.

### Konklusion

Undersøgelsen viser, at personer med en ph.d.-grad er forskningsaktive både før, under og efter erhvervelsen af graden, mens antallet af forskere helt uden publikationer er minimalt. Endvidere viser undersøgelsen, at personer, der bliver dr.med.er, har en væsentlig større videnskabelig produktion målt både på publikationstal og citationstal.

Korrespondance: Henrik L. Jørgensen, Klinisk Biokemisk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: HLJ@dadlnet.dk

Antaget: 6. oktober 2003  
Interessekonflikt: Ingen angivet

### Litteratur

1. Jørgensen HL, Prætorius L, Ingwersen P. Udviklingen i medicinske artikler 1989-1998. Ugeskr Læger 1999;161:6339-43.
2. Data om dansk forskeruddannelse 1999. København: Forskerakademiet, 1999.
3. Jungersen D. Forslag om skærpede krav til ph.d.'ere. Ugeskr Læger 1999; 161:5440-4.
4. Udenlandske bedømmers vurdering af danske ph.d.-afhandlinger. København: Forskerakademiet, 1999.
5. Rubak SLM, Niemann T, Jensen JW. Yngre lægers forskningsaktivitet. Ugeskr Læger 2002;164:3777-81.
6. Fact sheet, MEDLINE. Bethesda: U.S. National Library of Medicine, 2002.
7. Ingwersen P. Analyse af dækningsgraden 1998 i Science Citation Index for anvendte tidsskrifter samt analyse af førsteforfatterandelen inden for dansk sundhedsvidenskab. København: Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, 2002.
8. Rehfeld JF. Forskningsbetingelserne i H:S. Lægen nr. 7-9, 2001.
9. Rehfeld JF. Fornemmelse for forskning. København: Akademisk Forlag, 2001.
10. Medicinsk sundhedsforsknings vilkår og fremtid. Rapport fra udvalget om rammebetingelser for medicinsk sundhedsforskning. Sundhedsanalyser 1999:6.

## Legionella-pneumoni på H:S Hvidovre Hospital 1995-2000

Reservelæge Lars Rune Akerholm Sebbesen & overlæge Lars R. Mathiesen

H:S Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling

### Resumé

**Introduktion:** *Legionella*-pneumoni er i sydeuropæiske lande årsag til op mod 12% af pneumonier erhvervet uden for sygehus, og den er et problem pga. den høje mortalitet, der øges med sen diagnosticering. Formålet med denne undersøgelse var retrospektivt at gennemgå patienter, der havde været diagnosticeret på H:S Hvidovre Hospital med *Legionella*-pneumoni i perioden fra januar 1995 til og med november 2000, med henblik på at finde disponerende faktorer, klinik, diagnostiske metoder, behandling og hyppigheden i forhold til pneumoni af anden ætiologi.

**Materiale og metoder:** Alle patienter, der blev registreret på H:S Hvidovre Hospital med diagnosekoden *Legionella*-pneumoni i perioden fra den 1. januar 1995 til den 30. november 2000, hvor *Legionella*-urinantigetest, *Legionella*-antistofitter, polymerasekæde-reaktion eller dyrkning af trakealsekret viste *Legionella*-species.

**Resultater:** Antallet af patienter var 32, af hvilke fem udgik. Ti patienter var smittet i Danmark uden for hospitalsmiljøet, syv var nosokomielt smittet i Danmark, og ti var smittet i forbindelse med udlandsophold. Hovedparten (81%) havde hyponatriæmi, 85% havde unilaterale infiltrater ved første thoraxrøntgen, 44% fik bilaterale infiltrater. Den samlede mortalitet var 33%. Der blev

iværksat relevant antibiotikabehandling i gennemsnit tre dage efter indlæggelsen eller symptomdebut. Ved senere indsat behandling sås der forøget mortalitet. Der sås ingen stigende tendens i antallet af *Legionella*-pneumonitilfælde pr. år i perioden.

**Diskussion:** *Legionella*-pneumoni har i den givne periode på H:S Hvidovre Hospital vist en høj mortalitet, og har udgjort 0,5% af samtlige pneumonier i perioden. Parakliniske og kliniske fund omtalt i litteraturen er genfundet i denne undersøgelse.

*Legionella pneumophila* forårsager i Danmark kun sjældent pneumoni uden for sygehus, hvorimod den i sydeuropæiske lande er årsag til op mod 12% af tilfældene, og i USA angives den som en af de tre hyppigste årsager til pneumoni erhvervet uden for sygehus [1, 2].

*Legionella*-pneumoni diagnosticeres ofte sent, hvilket resulterer i langvarige indlæggelser og høj mortalitet. Den højeste mortalitet (80%) findes hos immunosupprimerede patienter [3], til sammenligning er denne hos i øvrigt raske voksne op til 20% [3]. Formålet med vores undersøgelse var retrospektivt at gennemgå patienter, der havde været diagnosticeret på H:S Hvidovre Hospital med *Legionella*-pneumoni i perioden fra januar 1995 til og med november 2000, med henblik på at finde disponerende faktorer, klinik, diagnostiske metoder og behandling.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

**Materiale og metoder**

Der blev søgt efter alle patienter, der blev registreret med diagnosekoden *Legionella*-pneumoni i perioden fra den 1. januar 1995 til den 1. december 2000 på H:S Hvidovre Hospital. Søgningen resulterede i fund af 30 patienter. En enkelt patientjournal var bortkommet, hvorfor patienten blev udelukket på trods af positiv dyrkning af *Legionella* i trakealsekret. Yderligere to patienter blev fundet via oplysning fra Klinisk Mikrobiologisk Afdeling.

I 27 af patientjournalerne var der tydeligt bevis for denne diagnoses rigtighed, dvs. positivt trakealsekret (immunofluorescens/dyrkning), positiv *Legionella*-urinantigentest (LUT) (*Legionella pneumophila* serogruppe 1), positiv *Legionella*-antistofiter (LAT) (>256) eller positiv polymerasekædereaktion (PCR) (genet for 16S rRNA og mipgenet). For at udelukke eventuelle tilfælde af falsk positive *Legionella*-svar, blev det kontrolleret, at patientens symptomer var forenelige med en *Legionella*-pneumoni, og at patienten blev behandlet i overensstemmelse med denne diagnose. Fire patienter var blevet registreret med diagnosen *Legionella*-pneumoni uden at have positive laboratoriesvar for *Legionella*, hvorfor disse blev udelukket.

**Resultater**

Antallet af patienter, der blev medtaget i undersøgelsen, var 32, hvoraf fem udgik. Patienternes aldersfordeling var 28-85 år med en middelværdi på 60 år og en kønsfordeling på 11 kvinder og 16 mænd. Tobaksvanerne fordelte sig med seks ikke-rygere, 20 rygere og en uoplyst. Fire patienter var ifølge journalnotaterne anført som alkoholmisbrugere. Otte patienter var diagnosticeret med kronisk obstruktiv lungesygdom.

Af de 27 tilfælde af *Legionella*-pneumoni blev der i 14 tilfælde fundet et sandsynligt smittested. Heraf var ti blevet smittet i udlandet, tre på hospital og en uden for hospital pga. koloniseret vand i en beboelsesejendom.

I fire tilfælde var en nosokomial smitte overvejende sandsynlig, da patienterne fik symptomer inden for ti dage efter hospitalsophold i forbindelse med en anden sygdom. Disse fire vil i det følgende blive betragtet på lige fod med de tre, der sandsynligvis var smittet på hospital, hvorved det samlede antal af nosokomialt smittede blev syv.

Af de ti patienter, der var smittet i udlandet, var en smittet i Tyskland, to i Paris, en i Budapest og tre i Grækenland. En patient var smittet i forbindelse med et hotelophold i New York, en i Mexico og en i Laos. For alle patienter, der var smittet i udlandet, gjaldt at de fik symptomer på *Legionella*-pneumoni inden for ti dage efter hjemkomst. I forbindelse med deres *Legionella*-pneumoni blev 15 patienter respiratorbehandlet. Det gennemsnitlige antal dage i respirator var 25.

Patientpopulationen bestod af otte hidtil raske personer og 19 med kroniske sygdomme. Der var ingen patienter med i.v. misbrug, og fire var i immunosuppressiv behandling før *Legionella*-infektionen.

Ved første måling havde 21 patienter (78%) hyponatriæmi. Laveste S-natriumværdi var mellem 114 mM og 139 mM, med et gennemsnit på 128 mM. Toogtyve patienter (81%) havde hyponatriæmi under deres *Legionella*-pneumoni.

Forhøjet S-kreatinin (gennemsnitlig 269  $\mu\text{M}$ ) sås hos 16 patienter (62%). Toogtyve patienter (85%) havde ved første måling forhøjede leukocytter, gennemsnitlig  $19 \times 10^9 \text{l}^{-1}$ . Under infektionen havde 25 patienter (96%) forhøjede leukocytter, gennemsnitlig  $24 \times 10^9 \text{l}^{-1}$ . I alt 23 patienter fik målt deres C-reaktivt protein (CRP), og alle havde forhøjede værdier. Under infektionen havde 19 patienter (73%) forhøjet alaninaminotransferase (ALAT), gennemsnitlig 246 U/l.

Komplikationer i form af nyresvigt forekom hos syv patienter (28%), heraf hos to patienter i forbindelse med multiorgansvigt. Hos de otte patienter uden tidligere sygdom forekom der et tilfælde af isoleret nyresvigt.

Af de otte tidligere raske blev fem (63%) respiratorbehandlet i gennemsnitlig 21 dage. Af de 19 patienter med kroniske sygdomme blev ti (53%) respiratorbehandlet i gennemsnitlig 27 dage.

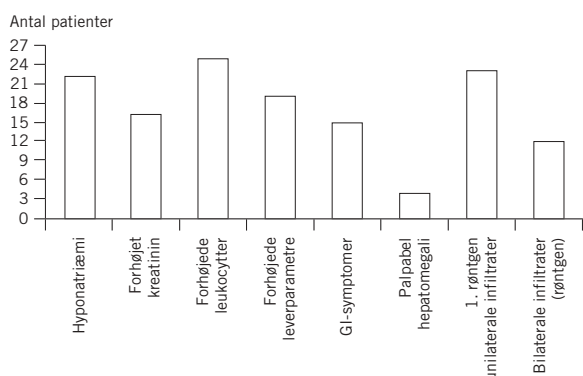
En patient havde ingen røntgenverificerede infiltrater, de resterende 26 havde infiltrater. Ved første røntgen af thorax i forbindelse med *Legionella*-pneumonien havde 23 patienter (85%) unilaterale infiltrater. Tolv patienter (44%) fik bilaterale infiltrater. Af yderligere komplikationer i indlæggelsesperioden under og efter *Legionella*-pneumonien fik tre patienter rhabdomyolyse, fire fik kliniske symptomer på sepsis, de blev ikke nærmere udredt.

Fire fik cerebralt infarkt, en fik massiv haemorrhagia cerebri og en fik *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Af kardielle komplikationer fik en patient asystoli, en fik tredjegrads AV-blok, en fik perikardieekssudat, to fik atrieflimmer og en fik takykardi. En patient fik i efterforløbet dysartri og apraksi, og en led af hæshed, kun sidstnævnte havde været i respirator (**Figur 1**).

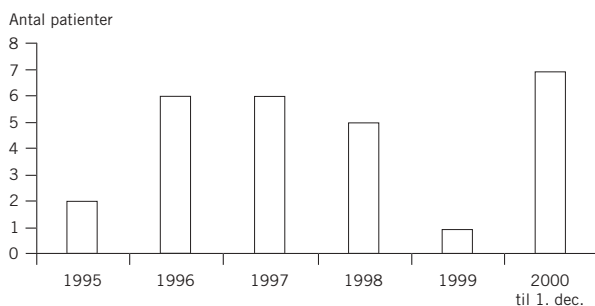
I denne undersøgelse fandtes den første positive LUT i gennemsnit otte dage efter symptomerne på pneumoni startede. Tilsvarende fandtes den første positive LAT gennemsnitlig efter 17 dage, første positive immunofluorescens/dyrkning af trakealsekret blev fundet efter ti dage og første positive PCR af trakealsekret efter ni dage.

Patienterne var i gennemsnit indlagt i 40 dage. Seksoogtyve patienter startede med en antibiotikabehandling, som *Legionella*-arter ikke er følsomme over for. En patient fik som førstebehandling penicillin og ciprofloxacin, af hvilke antibiotika *Legionella* er følsom over for sidstnævnte. I hele femårsperioden var det foretrukne antibiotikum ved mistanke om eller påvist *Legionella* erythromycin, ofte kombineret med rifampicin eller et quinolon, typisk ciprofloxacin. Fem patienter kom allerede den første indlæggelsesdag eller den første dag, hvor mistanke om *Legionella*-pneumoni opstod, i relevant antibiotikabehandling. Patienterne kom i gennemsnit i relevant antibiotikabehandling på tredjedagen. To patienter kom ikke i re-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 1. Klinik under *Legionella*-pneumoni.



Figur 2. Antallet af *Legionella*-pneumonitilfælde i perioden.

levant *Legionella*-behandling og døde efter henholdsvis tre og 17 dages indlæggelse. Det bør i denne forbindelse nævnes, at positive *Legionella*-svar for begge patienters vedkommende først forelå postmortem. I gruppen af de otte tidligere raske døde en patient (13%). Denne patient havde en nydiagnosticeret akut leukæmi, fik *Legionella*-pneumoni og døde af massiv haemorrhagia cerebri pga. trombocytopeni. I gruppen af de 19 patienter med kroniske sygdomme døde otte (42%).

I overensstemmelse med anmeldelsespligten ved *Legionella*-pneumoni, blev 24 tilfælde anmeldt (89%). I 17 tilfælde (63%) var *Legionella*-art og -serotype fundet og registreret ved de i journalerne tilgængelige mikrobiologiske svar. *Legionella pneumophila* serogruppe 1 var årsag til otte tilfælde (30%), serogruppe 3 til syv tilfælde (26%), serogruppe 4 til et tilfælde (4%) og *Legionella bozemanii* var ligeledes årsag til et tilfælde (4%). I de resterende ti tilfælde (37%) forelå der ikke serogruppebestemmelser, der var kun tale om *Legionella*-species.

Det totale antal pneumonitilfælde på H:S Hvidovre Hospital i perioden var 5.863, af hvilke antallet af *Legionella*-pneumonitilfælde er vist i **Figur 2**.

### Diskussion

I denne undersøgelse er det i overensstemmelse med publiceret viden på området blevet vist, at *Legionella*-pneumoni er en sygdom med en høj mortalitet (33%). På trods af en formodet underdiagnosticering viser undersøgelsen yderligere, at *Legionella*-pneumoni er en sjælden sygdom i Danmark, med kun 27 laboratorieverificerede tilfælde i en femårsperiode på H:S Hvidovre Hospital. Det totale antal pneumonitilfælde i

samme periode var 5.863, hvoraf *Legionella*-pneumonitilfældene udgjorde 0,5%.

Derved er vi meget langt fra resultaterne af sydeuropæiske undersøgelser, hvor op mod 12% af ikke-nosokomial pneumoni var forårsaget af *Legionella pneumophila* [1]. Ligeledes har man i amerikanske undersøgelser vist, at *Legionella pneumophila* var en af de tre hyppigste bakterielle årsager til ikke-nosokomial pneumoni [2]. Fordelingen af det begrænsede antal tilfælde på H:S Hvidovre Hospital på de fem år viser ikke nogen tendens og dermed mest interessant heller ikke nogen stigende tendens. Ifølge årlige opgørelser af *Legionella*-pneumoni udarbejdet af Statens Serum Institut var antallet af anmeldte laboratorieverificerede tilfælde i Danmark i perioden 1996-2000 hhv. 62, 110, 84, 74 og 72 [4-6]. Det relativt høje antal i 1997 kunne delvist forklares med den varme sommer [4].

På trods af vanskelighederne ved at stille den kliniske diagnose er patienterne kommet i relevant *Legionella*-behandling gennemsnitlig tre dage efter indlæggelsen. Otte patienter kom dog først i relevant behandling mellem fire dage og ti dage efter indlæggelsen, eller efter at første symptom på *Legionella*-pneumoni optrådte. To patienter, hvor positive *Legionella*-svar først forelå postmortem, fik aldrig relevant antibiotika-behandling.

Af de 17 tidligt behandlede patienter døde tre, hvilket er 18%. Af de otte sent behandlede døde halvdelen. Det må dog tages med i betragtning, at 59% af de tidligt behandlede var kronisk syge, og at hele 88% af de sent behandlede og begge de ikkebehandlede patienter havde kroniske sygdomme. På trods af dette må man kunne konkludere, at mortaliteten alt taget i betragtning er størst hos patienter, der først modtager relevant behandling efter tre dages indlæggelse, hvilket stemmer overens med den øgede mortalitet ved sen diagnosticering, der er beskrevet i litteraturen [7].

Ingen patienter er i denne undersøgelse blevet inficeret med *Legionella* under deres respiratorbehandling, idet alle respiratorbehandlede havde symptomer på pneumoni før respiratorbehandlingen blev påbegyndt.

I denne undersøgelse blev 37% af patienterne med *Legionella*-pneumoni smittet i udlandet, alle overlevede. Det fremgår ligeledes af undersøgelsen, at 37% af patienterne blev smittet i Danmark uden for hospitalsmiljøet. Her ville det være rimeligt at sætte ind ved f.eks. at hæve temperaturen på varmt brugsvand til over 60-65 °C (baktericid niveau for *Legionella*-species), idet mange private og offentlige ejendomme har varmtvandstemperaturer, der tillader kolonisering af rørsystemer og tanke med *Legionella*. Herudover var 26% af *Legionella*-pneumonitilfældene nosokomielle, af disse døde halvdelen på trods af relevant intensiv terapi. Dette understreger vigtigheden af at bekæmpe kolonisering med *Legionella* i hospitalernes vandledningsystemer.

Alle de rejseerhvervede *Legionella*-tilfælde har i denne undersøgelse responderet på den givne behandling, og patienterne overlevede, mange endog kun ved monoterapi med ery-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Gramfarvning af trakealsekret viser mange leukocytter, men ingen bakterier i relevante strøg

Hyponatriæmi med S-natriumværdier under 130 mM

Manglende klinisk respons ved behandling med penicillin, cefalosporin eller aminoglykosid

Sammenhæng med hospital eller miljø, hvor vandsystemet er kontamineret med *Legionella*

Sammenhæng med udlandsrejse og/eller immunosuppression, specielt prednisonbehandling

**Figur 3.** Fund, der bør få klinikerne til at overveje *Legionella*-pneumoni.

thromycin. Der er dog rapporteret om erythromycinsvigt ved behandling af de intracellulært lejrede *Legionella*-bakterier i lungevævet; det kan måske skyldes for dårlig intracellulær penetration af erythromycin i lungevævet [8]. Det kan man muligvis afhjælpe med de nyere makrolider, f.eks. azithromycin, som har større penetrationsevne og større in vitro-aktivitet [9, 10]. Der findes dog endnu ingen sammenlignende kliniske studier, som beviser dette. Flere patienter i dette materiale er foruden erythromycin blevet behandlet med ciprofloxacin eller rifampicin. Der er i danske *Legionella*-isolater ikke fundet nogen betydningsfuld resistensudvikling in vitro over for de tre anvendte antibiotika [11].

Et væsentligt problem ved den tidlige diagnosticering af *Legionella*-pneumoni er, at det kliniske billede ikke adskiller sig afgørende fra pneumoni af anden ætiologi. I prospektive sammenlignende pneumonistudier har man således vist, at kliniske manifestationer ikke kan adskille pneumonier, der er forårsaget af *Legionella pneumophila*, fra tilfælde, der er forårsaget af andre mikroorganismer [12]. Denne undersøgelse har vist, at 96% af patienterne havde forhøjede leukocytter, alle der fik målt CRP (85%) havde forhøjede værdier, 96% havde infiltrater på thoraxrøntgen, 44% fik bilaterale infiltrater, og 81% havde hyponatriæmi. Tilsvarende har man i parakliniske undersøgelser som f.eks. leverfunktionstest, hypofosfatæmi, hæmaturi og hæmatologiske abnormiteter vist, at disse ikke optrådte signifikant oftere ved *Legionella*-pneumoni end ved pneumoni af anden ætiologi [12]. Hyponatriæmi er den eneste parakliniske parameter, der optræder signifikant oftere hos patienter med *Legionella*-pneumoni end hos andre pneumonipatienter [12].

På trods af den nonspecifikke kliniske præsentation, kan visse fund anført i **Figur 3** give klinikerne mistanke om *Legionella*-pneumoni, hvorfor man da må anbefale udredning for dette samt evt. makrolidbehandling.

## Litteratur

1. Sopena N, Sabrià M, Pedro-Botet ML et al. Prospective study of community-acquired pneumonia of bacterial etiology in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:852-8.
2. Murder RR, Yu VL, Guo-Dong F. Community-acquired Legionnaires disease. *Sem Respir Infect* 1989;4:32-9.
3. Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: a review. *Clin Infect Dis* 1995;21(suppl 3).
4. Bang S, Uldum S, Hanehøj H et al. Legionellainfektioner 1996-1997. *Epi Nyt* nr. 42/43, 1998.
5. Graversen L, Uldum S. Legionella-pneumoni 1999. *Epi Nyt* nr. 36, 2000.
6. Nielsen MS, Samuelsson S, Uldum S et al. Legionella-pneumoni 2000. *Epi Nyt* nr. 36, 2001.
7. Heath CH, Grove DI, Looke DFM. Delay in appropriate therapy of Legionella pneumonia associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:286-90.
8. 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.
9. 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.
10. Gervais A, Beghetti M, Rimensberger P et al. Bullous emphysema after Legionella pneumonia in a two-year-old child. *Ped Infect Dis J* 2000;1:86-7.
11. Nielsen K, Bangsbo JM, Høiby N. Susceptibility of Legionella species to five antibiotics and development of resistance by exposure to erythromycin, ciprofloxacin, and rifampicin. *Diagn Microb Infect Dis* 2000;36:43-8.
12. Yu VL. *Legionella pneumophila*. 4. edition. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995:2087-97.

Korrespondence: Lars Rune Akerholm Sebbesen, Tværbommen 21, 3., DK-2820 Gentofte.

Antaget: 11. september 2003  
Interessekonflikt: Ingen angivet