



hmm-newsletter 17

(Februar 2020)

LEGIONELLOSE – EPIDEMIOLOGIE UND PRÄVENTION

Peter Kreidl, Institut für HMM,
Public Health
Medizinische Universität Innsbruck
peter.kreidl@i-med.ac.at

FACT BOX

- Legionellose nimmt seit Jahren in Europa und auch in Tirol zu
- Legionellen werden meist im Harn mittels eines Antigentests nachgewiesen
- Es gibt eine effektive Therapie: Moxifloxacin und Levofloxacin sind die Mittel der Wahl
- Der kulturelle Nachweis (aus respiratorischen Proben) sollte in der Labordiagnostik von Legionellen verstärkt eingesetzt werden, um Umweltquellen besser identifizieren zu können.

Präambel

Der Grund dieses Newsletters ist, auf die erhöhte Legionellen-inzidenz in Tirol aufmerksam zu machen, ein Update über die Situation in Europa, Österreich und insbesondere Tirol zu geben und eine erweiterte Labordiagnostik von respiratorischen Proben (bronchio-alveoläre Lavagen, Sputum, Rachensekret) zu empfehlen. Da mittels des routinemäßig verwendeten Harnantigentests keine weiteren Details über den Erregern gewonnen werden können, ist eine Kultur notwendig, damit Umweltquellen eindeutig identifiziert werden können.

Seit 2017 werden vermehrt Legionellen Fälle in Tirol verzeichnet. Tirol ist das am stärksten betroffene Bundesland von Österreich.

1. Einleitung

Eine Legionellen-infektion kann sich als harmlose Erkrankung (Pontiac Fieber) manifestieren, mit einer kurzen Inkubationszeit von 5 bis 72 Stunden, die nach 2 bis 5 Tagen ohne Therapie abheilt.

Bei der Legionärskrankheit (Legionellose) handelt es sich jedoch um eine schwere Pneumonie, die in bis zu 15% tödlich verlaufen kann (1).

Es wird darauf hingewiesen, dass Erkrankungen und Todesfälle einer Legionellose in Österreich gemeldet werden müssen (2, 3).

2. Erreger:

Legionella sp. sind gramnegative Bakterien, die sich häufig intrazellulär vermehren (z. in Amöben, Biofilmen). Es existieren 58 Spezies, drei Subspezies und 70 Serogruppen. *Legionella pneumophila* ist die am häufigsten verantwortliche Spezies für die Legionellose, insbesondere die Serogruppe 1 (> 90% aller Erkrankungen) (4). Von den 18 Serogruppen spielen auch Serogruppe 6 (in Arizona für 28% der menschlichen Erkrankungen verantwortlich) und Serogruppe 8 eine Rolle (ca. 9% aller Fälle in Arizona) (5).

L. longbeachae wird meist über kontaminierte Blumenerde erworben und kommt häufig in Australien vor. Auch in Österreich wurden menschliche Fälle gemeldet (2008: 1 Fall, 2009: 2 Fälle) (6).

Andere Legionellen Spezies wie z.B. *L. micdadei*, *L. bozemanii*, *L. dumoffi* werden meist nur von immunsupprimierten Patienten isoliert.

3. Klinik und Mortalität (1):

- **Inkubationszeit:** 2-10 (meist 5-6) Tage
- **Infektiosität, Übertragung:** Legionellen werden meist durch kontaminiertes, aerosolisiertes Wasser aufgenommen. Häufige Infektionsquellen sind Duschen, Spas oder Kühltürme (7). Weiters wurden Legionellen in Springbrunnen, Autowaschanlagen, Whirlpools, Thermalquellen, Schwimmbäder, kontaminierte Blumenerde und anderen Oberflächengewässer (8) als Infektionsquellen nachgewiesen. Auch Aspiration von kontaminiertem Wasser scheint eine wichtige Rolle in der Übertragung zu spielen. Nosokomiale Ausbrüche wurden detektiert (9), wobei bis zu 7% als nosokomial erworben beschrieben wurden (4). Es gibt aber keine Mensch-zu-Mensch Übertragung.

- **Reservoir:** Legionellen kommen ubiquitär praktisch in allen Süßwässern, bei Temperaturen zwischen 25 bis 42 Grad Celsius vor. Bei 50°C könne sie einige Stunden überleben, sich jedoch nicht mehr vermehren, bei 60°C sterben sie rasch ab (4).
- **Klinische Symptomatik:** Unspezifische Symptome, wie Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Fieber, Pneumonie; typisch ist ein unproduktiver Husten, häufig sind auch Abdominalschmerzen und Diarrhoe oder neurologische Symptome (4).
- **Komplikationen:** Sepsis, Tod (meist durch pulmonale Komplikationen).

Mortalität: bis zu 15%

4. Risikogruppen

Männer sind mehr als doppelt so häufig betroffen wie Frauen (2,5:1), insbesondere, wenn sie älter als 50 Jahre sind. Rauchen spielt als Risikofaktor eine wichtige Rolle, ebenso Diabetes mellitus, chronische Lungen- oder Nierenerkrankungen, Neoplasien oder eine Immunsuppression (z.B. auch eine Kortisontherapie). Eine Transplantation gilt als stärkster Risikofaktor.

Die Seroprävalenz in der Bevölkerung beträgt zwischen 1-20%, in südlichen Ländern ist sie höher. Legionellen sind für 0,5% bis 5% aller „community-acquired“ Pneumonien verantwortlich.

Der Großteil der Legionellose-Fälle treten sporadisch auf, es kann aber auch zu großen Ausbrüchen kommen (10), die aber typischerweise eine niedrigere „Attack-Rate“ haben (0,1% bis 5%) (11). Nur etwa 4% der gemeldeten Fälle sind mit Ausbrüchen assoziiert, jedoch etwa ¼ der Fälle gelten als reise-assoziiert (4).

5. Epidemiologische Situation

a. Situation in Europa

Die Inzidenz von Legionellose in Gesamteuropa ist in den letzten Jahren ansteigend, von circa 1 Erkrankten/100.000 Einwohner im Jahr 2011 auf 2,19 Erkrankte/100.000 Einwohner im Jahr 2018. (Abbildung 1). Im Jahr 2018 wurden 11.343 Fälle von Legionärskrankheit in Europa gemeldet (Abbildung 1).



Abbildung 1: Anzahl der laborbestätigten Fälle von Legionärskrankheit in EU/EEA Mitgliedsländern, 2006-18

Quelle: ECDC Surveillance Atlas of Infectious Diseases- Legionellose

verfasst von: Dr. med. univ. Peter Kreidl, DTMH, MSc

freigegeben von: Univ. Prof. Dr. C. Lass-Flörl, Direktorin

Die höchste Inzidenz wurde von Italien (4,89 Fällen/100.000 Einwohnern/Jahr) und Dänemark (4,59 Fällen/100.000 Einwohnern/Jahr) berichtet. Österreich lag mit einer Inzidenz von 2,69 Fällen/100.000 Einwohnern/Jahr im Mittelfeld (Abbildung 2) (12).

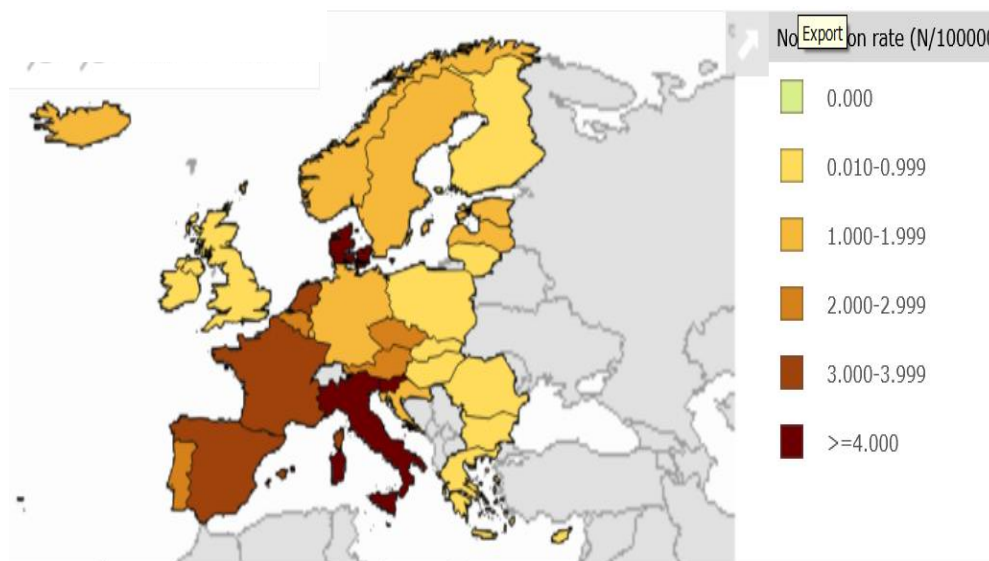


Abbildung 2: Melderate von Legionellose in EU und EEA Mitgliedsstaaten 2018

Quelle: ECDC Surveillance Atlas of Infectious Diseases- Legionellose

Männer waren mehr als doppelt so häufig betroffen (3,17 Fälle/100.000 Einwohnern/Jahr) wie Frauen (1,26 Fälle/100.000 Einwohnern/Jahr). Die am häufigsten betroffenen Gruppe einer Legionellen-Infektion sind ältere Männer (Abbildung 3).

Distribution of Legionnaires' disease cases per 100 000 population by age and gender, EU/EEA, 2017

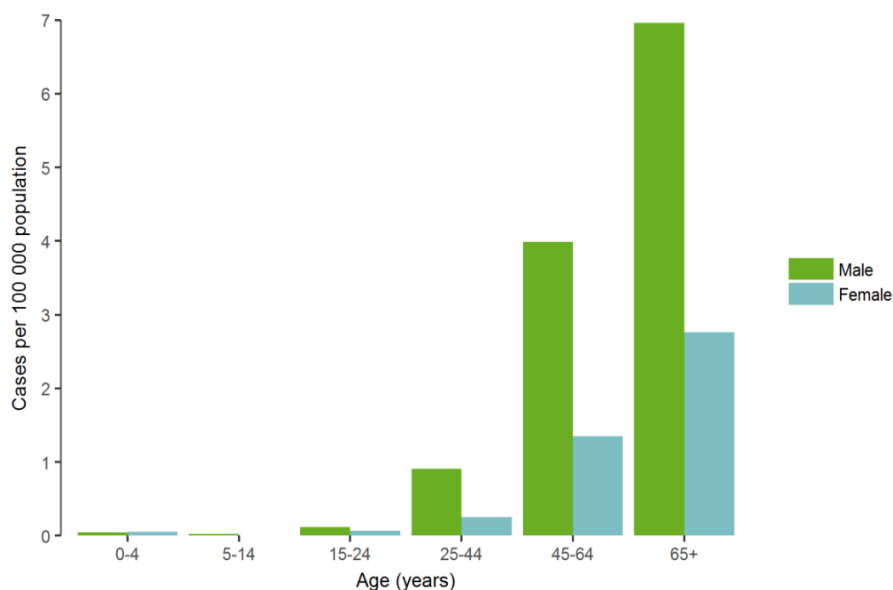
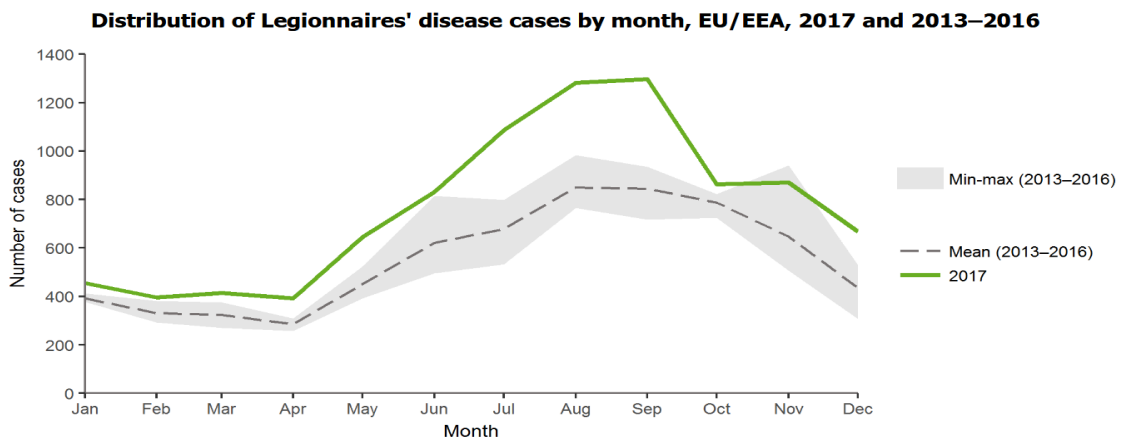


Abbildung 3: Altersverteilung von Legionellose in der EU und in EEA Mitgliedsstaaten 2018

Quelle: ECDC Surveillance Atlas of Infectious Diseases- Legionellose

Die Legionellose unterliegt jahreszeitlichen Schwankungen mit einem Maximum in den Sommermonaten (Abbildung 4).



Source: Country reports Austria, Belgium, Bulgaria, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and United Kingdom.

Abbildung 4: Jahreszeitliche Schwankungen von Legionellose in EU und EEA Mitgliedsstaaten 2018

Quelle: ECDC Surveillance Atlas of Infectious Diseases- Legionellose

b. Situation in Österreich

Während im Jahr 2013 insgesamt 100 Fälle gemeldet wurden, stieg die Zahl der Fälle im Jahr auf 237, wovon 10 verstarben (CFR 4,6%). Jeder fünfte gemeldete Fall (18,6%; N=44) war reise-assoziiert, das heißt sie wurden bei TouristInnen nachgewiesen, die sich während der Inkubationszeit in Hotels, Campingplätzen oder auf Schiffen aufgehalten haben.

Glücklicherweise ist der Anteil der Fälle, die mit einer Gesundheitseinrichtung assoziiert waren, von 8,6% im Zeitraum 1996 bis 2017 (n=158) auf unter 1% im Jahr 2018 gesunken (n=2). Es zeigt sich ein deutliches West-Ost Gefälle, Tirol ist seit 2017 das Bundesland mit der höchsten Inzidenz (Abbildung 5) und Tabelle 1 (6).

Fast ¾ aller Fälle wurden ambulant erworben. Der Großteil der Fälle wurde mittels eines Harn Antigentest diagnostiziert (86,5%); in 10,1% der Fälle konnte der Erreger auch kulturell nachgewiesen werden (n=24).

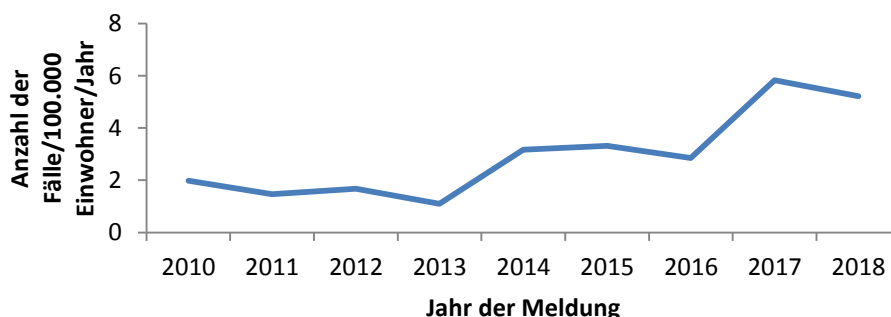


Abbildung 5: Anzahl der gemeldeten bestätigten Legionellosefälle pro 100,000 Einwohner pro Jahr in Tirol, Jan 2010-Dez 2017

Quelle: AGES –Nationale Referenzzentrale für Legionella-Infektionen, Jahresbericht 2018

Tabelle 1: Altersstandardisierte, bundeslandspezifische Anzahl der Legionellenfälle pro 100.000 Einwohner nach Bundesland des Wohnorts, 2015-2018

	2018	2017	2016	2015
Burgenland	0,52	1,81	0,73	0,67
Kärnten	1,74	0,85	1,25	0,33
Niederösterreich	1,09	1,44	1,14	0,89
Oberösterreich	1,51	1,67	1,31	0,74
Salzburg	2,63	1,35	1,97	1,89
Steiermark	1,23	1,56	0,78	1,25
Tirol	5,22	5,83	2,68	3,32
Vorarlberg	4,22	1,73	2,85	3,75
Wien	2,54	1,6	1,41	1,55

Quelle: AGES – Nationale Referenzzentrale für Legionella-Infektionen, Jahresbericht 2018

Es gibt mehrere Ursachen für das vermehrte Auftreten von Legionellose in Österreich bzw. in Tirol.

1. Vermehrte Anwendung von „point-of care“ verfügbaren Harnantigentests
2. Labormeldepflicht seit 2014
3. Erhöhte Aufmerksamkeit
4. Klimaveränderungen

Eine verbesserte und verstärkt durchgeführte Diagnostik erklärt den Anstieg nur zum Teil. Eine reale Zunahme der Fälle ist sehr wahrscheinlich.

6. Diagnostik

Die am häufigsten verwendete Diagnostik ist der Nachweis von Legionellen Antigen im Harn mit einer hohen Sensitivität (70%-100%) und Spezifität (95%-100%) (13). Damit kann jedoch nur *L. pneumophila* Serogruppe 1 nachgewiesen werden. Bestätigungstests werden mittels eines ELISA Tests von den Urinproben am Referenzlabor an der Agentur für Ernährungssicherheit (AGES) in Wien durchgeführt.

Die Kultur von Legionellen aus Humanproben ist schwierig (Sensitivität; 20%-90%; Spezifität: 100%) (13). Dazu bedarf es Proben – möglichst aus dem unteren Respirationstrakt - welche auf einem Selektivmedium bebrütet werden. Dies ist für die Abklärung der Infektionsquellen besonders wichtig. Es kann damit eine molekulare Übereinstimmung (Ganzgenom-Sequenzierung) von Patienten- und Umweltisolaten durchgeführt werden. Dies wurde im Jahr 2018 viermal vom österreichischen Referenzlabor erfolgreich durchgeführt (6).

Weiters ist eine molekulare Untersuchung (real-time PCR) sowohl von Harnproben als auch von Proben des Respirationstrakts möglich, ein Antikörperanstieg im Serum von gepaarten Seren oder auch ein direkter Fluoreszenztest. Die beiden letzteren werden in Österreich nicht angewendet.

Im österreichischen Consensus Statement wird empfohlen, die folgenden klinisch-laborchemischen Parameter mittels des sogenannten Community Acquired Pneumonia (CAP) Scores (für jeden Parameter jeweils 1 Punkt) zu bewerten:

- Körpertemperatur >39,4°C,
- typischerweise kein Sputum

- Natrium < 1133mmol/L
- Lactatdehydrogenase > 225/U/L
- C-reaktives Protein > 187mg/L
- Thrombozyten < 171 G/L.

Damit kann die Zahl der falsch positiven Legionellen-Harnantigentests reduziert werden. Bei einem Score ≥ 4 ist mit einer 2/3 Wahrscheinlichkeit eine Legionellenpneumonie dafür verantwortlich (14).

7. Prävention

Der Schlüssel der Prävention ist eine hygienerelevante Planung, Ausführung, Betrieb, Überwachung und Sanierung von zentralen Trinkwasser-Erwärmungsanlagen sowie von peripheren Leitungssystemen für Trinkwasser und erwärmtes Trinkwasser (15).

8. Überwachung

Die Legionellose ist eine meldepflichtige Erkrankung. Die nationale Überwachung wird von der AGES durchgeführt, die auch die Referenzzentrale für Legionellen ist. Es existieren eigene Fragebögen zur Abschätzung des Risikos der Infektionsquellen (16), eine Checkliste zur Abschätzung des Risikos einer Exposition (17) und eine Anleitung zur Abnahmen von Wasserproben (18).

a. Falldefinition Legionellose

Klinische Kriterien:

- Jede Person mit einer Pneumonie

Laborkriterien für einen wahrscheinlichen Fall:

Mindestens eines der vier folgenden Laborergebnisse:

- Nachweis von Legionella-pneumophila-Antigen in Atemwegsekreten oder Lungengewebe, z. B. durch direkte Immunfluoreszenz mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern
- Nachweis von Nukleinsäure von *Legionella* spp. aus Atemwegssekreten, Lungengewebe oder normalerweise sterilen Proben, wie Blut
- Signifikanter Anstieg von Antikörpern gegen *Legionella* pneumophila von anderen Serogruppen als Sg 1 oder gegen andere *Legionella* spp. in gepaarten Serumproben
- Einziger hoher Titer von spezifischen Antikörpern gegen *Legionella pneumophila* der Sg 1 im Serum

b. Laborkriterien für einen bestätigten Fall:

Mindestens eines der drei folgenden Laborergebnisse:

- Isolierung von *Legionella* spp. aus Atemwegssekreten oder normalerweise sterilen Proben wie Blut
- Nachweis von *Legionella-pneumophila*-Antigen im Urin
- Signifikanter Anstieg von Antikörpern gegen *Legionella pneumophila* Sg 1 in gepaarten Serumproben

Das Institut für Hygiene, Medizinische Mikrobiologie der Medizinischen Universität Innsbruck plant eine verstärkte Überwachung der Legionellose in Tirol aufgrund der hohen Inzidenz ab Mitte des Jahres 2020 durchzuführen.

9. Therapie

Eine Monotherapie mit Moxifloxacin und Levofloxacin gilt als erste Wahl, alternativ wird Azithromycin oder Clarithromycin empfohlen (14).

Verfasst von:

Peter Kreidl, Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
Medizinische Universität Innsbruck
Schöpfstrasse 41, A-6020 Innsbruck
Email: peter.kreidl@i-med.ac.at

Referenzen:

1. Heymann D. Control of Communicable Diseases Manual. 20th edition ed. Association APH, editor. Washington DC: American Public Health Association; 2014.
2. Anzeigepflichtige Erkrankungen in Österreich, (2013).
3. Gesamte Rechtsvorschrift für Epidemiegesetz 1950, Fassung vom 02.11.2016, (2016).
4. Cunha BA, Burillo A, Bouza E. Legionnaires' disease. Lancet (London, England). 2016;387(10016):376-85.
5. Raphael BH, Huynh T, Brown E, Smith JC, Ruberto I, Getsinger L, et al. Culture of Clinical Specimens Reveals Extensive Diversity of Legionella pneumophila Strains in Arizona. mSphere. 2019;4(1):e00649-18.
6. BMASGK. Nationale Referenzzentrale für Legionella-Infektionen: Jahresbericht 2017 2018 [cited 2019 24 Jan]. Available from: https://www.sozialministerium.at/cms/site/attachments/0/5/2/CH3434/CMS1536151405770/jahresbericht_legionella_2017.pdf.
7. Nygård K, Werner-Johansen Ø, Rønsen S, Caugant DA, Simonsen Ø, Kanestrøm A, et al. An outbreak of legionnaires disease caused by long-distance spread from an industrial air scrubber in Sarpsborg, Norway. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2008;46(1):61-9.
8. Leoni E, Catalani F, Marini S, Dallolio L. Legionellosis Associated with Recreational Waters: A Systematic Review of Cases and Outbreaks in Swimming Pools, Spa Pools, and Similar Environments. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(8):1612.
9. Laganà P, Facciola A, Palermo R, Delia S. Environmental Surveillance of Legionellosis within an Italian University Hospital-Results of 15 Years of Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(7):1103.
10. Zanella M-C, Yerly S, Cherkaoui A, Renzi G, Mamin A, Lourenço Cordes L, et al. A community outbreak of Legionnaires' disease in Geneva, Switzerland, June to September 2017. Swiss Med Wkly. 2018;148:w14687-w.
11. Den Boer JW, Yzerman EP, Schellekens J, Lettinga KD, Boshuizen HC, Van Steenberghe JE, et al. A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. Emerg Infect Dis. 2002;8(1):37-43.
12. ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [cited 2020 23 Jan]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>.
13. CDC. Legionella [cited 2020 20 Jan]. Available from: <https://www.cdc.gov/legionella/clinicians/diagnostic-testing.html#test-sensitivity>.
14. al TFe. Legionellen-Pneumonie: Consensus Statement 2018 [cited 2020 23 Jan]. Available from: http://www.oeginfekt.at/download/cs_legionellen_pneumonie_09_2018.pdf.
15. Standards A. ÖNORM B5019 [cited 2020 20 Jan]. Available from: https://shop.austrian-standards.at/action/de/public/details/631581/OENORM_B_5019_A_2019_10_01.
16. AGES. Fragebogen für PatientInnen mit Legionella-Infektionen [cited 2020 20 Jan]. Available from: https://www.ages.at/download/0/0/d4887fbb03cd9c2d78a307184cf86a2f5ab750d3/fileadmin/AGES2015/Themen/Krankheitserreger_Dateien/Legionellen/F_9582_01_Fragebogen_Legionella.doc.
17. AGES. Checkliste zur Einschätzung des Risikos einer Exposition gegenüber Legionellen bei Kontakt mit zentralen Trinkwasser-Erwärmungsanlagen und anderen wasserführenden Systemen 2010 [cited 2020 20 Jan]. Available from: https://www.ages.at/download/0/0/4aa168ca3732428b395b8d90b2c0644d1cd31ac5/fileadmin/AGES2015/Themen/Krankheitserreger_Dateien/Legionellen/Checkliste_Legionellenexposition.pdf.
18. AGES. Empfehlung zur Entnahme und Einsendung von Wasserproben zur Untersuchung auf Legionellen [cited 2020 20 Jan]. Available from: https://www.ages.at/pdf/pageflip_17877/index.html.