

Legionellen-Infektionen: Häufigkeit, mikrobiologische Diagnostik, Überwachung und Prävention

Christian Lück

Übersicht

| | | | |
|---|---|---|---|
| Einleitung | 0 | Klinik | 0 |
| Ökologie | 0 | Labordiagnostik | 0 |
| Übertragungsmodus | 0 | Therapie | 0 |
| Inkubationszeit und Ansteckungsfähigkeit | 0 | Meldepflicht und weitere gesetzliche Regelungen | 0 |
| Häufigkeit von Legionelosen und Epidemiologie | 0 | Überwachung und Prävention | 0 |

Einleitung

Im Ergebnis eines Ausbruchs unter Mitglieder der „American Legion“, die als Veteranen der US-amerikanischen Armee den 200. Jahrestag der Unabhängigkeitserklärung feierten, wurden die Legionellen als Pneumonieerreger identifiziert [1]. Heute umfasst die Familie der Legionellaceae eine Gattung *Legionella*, die 51 taxonomisch eingeordnete Spezies mit mindestens 73 Serogruppen [2]. Sowohl bei den Umwelt- als auch bei den klinischen Isolaten ist *Legionella pneumophila* am häufigsten – und hierbei besonders die Serogruppe 1. Von den anderen Spezies ist etwa die Hälfte als Verursacher von Infektionen beim Menschen beschrieben. Als Krankheitserreger unter den Non-pneumophila-Spezies sind die Folgenden relevant:

- *Legionella micdadei*
- *Legionella bozemanii*
- *Legionella longbeachae*
- *Legionella jordanis*

Grundsätzlich kann man davon ausgehen, dass alle *Legionella*-Spezies zumindest bei immunkompromittierten Menschen Infektionen hervorrufen können.

Betrachtet man die Verteilung von verschiedenen *Legionella*-Spezies, Serogruppen und monoklonalen Subgruppen bei Patienten mit Pneumonie (ambulant/reise-assoziiert bzw. nosokomial erworben) und Wasser-

proben ohne Zusammenhang mit Infektionen (Abb. 1), so fällt auf, dass Stämme, die mit dem monoklonalen Antikörper 3/1 (MAb 3/1) reagieren häufig bei ambulant/reise-assoziierten Infektionen, selten aber in der Umwelt vorkommen. Obwohl der molekulare Mechanismus noch nicht völlig verstanden ist, gelten solche Stämme als virulenter als andere. Dies wird weiterhin durch die Tatsache gestützt, dass alle Ausbrüche durch MAb 3/1-positive Stämme verursacht wurden.

Tipp für die Praxis

Treten solche Stämme im Wassersystem eines Krankenhauses auf, muss mit einem erhöhten Infektionsrisiko gerechnet werden, auch wenn bisher keine Infektionen nachzuweisen waren. Letzteres kann bedingt sein durch zu seltene Diagnostik [3]. Die Etablierung eines mikrobiologischen Surveillance, hier z. B. mittels Urinantigentests, ist dann zwingend. Erhöhte Wachsamkeit und nachhaltige Dekontamination der Wassersysteme sind ebenfalls zu empfehlen.

Legionella pneumophila als wichtigster Vertreter ist genetisch außerordentlich heterogen. So sind unter den 4489 Isolaten in der Europäischen Datenbank 920 Genotypen (Sequenztypen, ST) bestimmt worden (Stand 20. 10. 2010). Statistisch gesehen, sind 6 dieser ST (1, 23, 37, 42, 47, und 62) für fast 50% der Erkrankungen verantwortlich. Hierbei gibt es regionale Un-

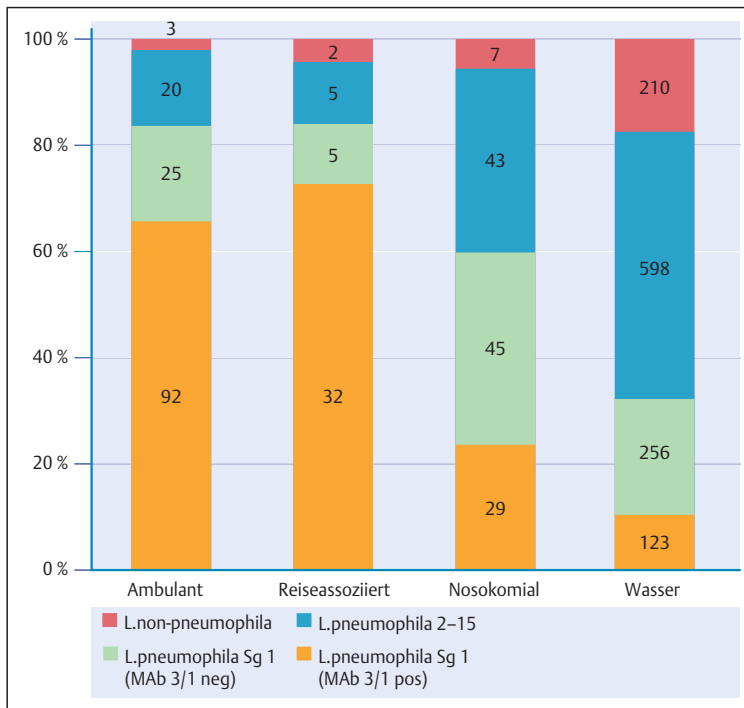


Abb. 1 Vorkommen von Legionella-Spezies, -Serogruppen und -MAB-3 / 1-positiven Stämmen als Erreger bei verschiedenen Patientengruppen und in Routinewasserproben.

terschiede. So konnte der in Frankreich, England und den Niederlanden häufige ST 47 bisher in Deutschland nicht gefunden werden. Andererseits gibt es ST, die regional in Deutschland oder anderen Regionen vorkommen und offensichtlich noch keine weite Verbreitung erfahren haben.

Hinsichtlich des Auftretens der verschiedenen Legionellen-Sequenztypen gibt es regionale Unterschiede.

Ökologie

Legionellen sind Wasserbakterien, die in natürlichen Süßwasservorkommen und artifiziellen aquatischen Standorten weit verbreitet sind. In der natürlichen Umwelt (Flüsse, Seen) und im kalten Wasser (Temperatur unter 25 °C) der technisierten Umgebung kommen sie nur in geringen Mengen vor und stellen keine hygienische Gefahr dar. Werden sie jedoch in Warmwassersysteme eingetragen, so finden sie und ihre Wirte bei 25 – 45 °C optimale Vermehrungsbedingungen. Legionellen können dann häufig aus Warm- oder Kaltwasserversorgungsanlagen (wenn deren Temperatur über 25 °C liegt), Schwimmbädern und Rückkühlwerken, selten auch aus Beatmungs- und Inhalationsapparaten, Eismaschinen, Dentaleinheiten und anderen technischen Wassersystemen isoliert werden (Tab. 1).

Legionellen vermehren sich unter natürlichen Bedingungen nicht frei im Wasser, sondern biofilm-assoziiert in Protozoen (Amöben). In einer einzigen Amöbe können mehrere Hundert Legionellen vorkommen (Abb. 2). In diesen natürlichen Wirten sind Legionellen auch gegen Umwelteinflüsse, wie Desinfektionsmaßnahmen, relativ gut geschützt [4].

Legionellen (und ihre natürlichen Wirte) finden bei 30 – 45 °C Wassertemperatur optimale Vermehrungsbedingungen.

Legionellen haben sich in der Evolution an einen intrazellulären Lebenszyklus adaptiert. So zeigen sie sehr ähnliche Verhaltensweisen in Protozoen und humanen Zellen, z. B. in Makrophagen (Abb. 3). Nach Invasion dieser Zellen bildet sich eine sogenannte Vermehrungsvakuole, in der es ca. 4 Stunden nach Aufnahme zu einer massiven Erregervermehrung kommt, die letztendlich zur Lyse der Wirtszelle führt. Die frei werdenden Legionellen können dann weitere Amöben oder Wirtszellen infizieren. Wichtigster Virulenz-

Tabelle 1

Wasserführende Systeme als Infektionsquellen.

| Frequenz | mögliche Infektionsquelle |
|--------------|--|
| häufig | <ul style="list-style-type: none"> ■ Warmwassersysteme in der häuslichen Umgebung, in Hotels, Bädern, im Krankenhaus etc. ■ Rückkühlwerke mit „feuchter Kühlung“ ■ Whirl-Pools (Warmsprudelbecken) |
| selten | <ul style="list-style-type: none"> ■ Thermalbäder ■ Befeuchter für Lebensmittel in Gaststätten und Supermärkten ■ Inhalatoren ■ Zimmer-/Zierspringbrunnen ■ Geburtswannen ■ Magenspülsonde/transösophageale Echo-Sonde, kontaminiert mit Leitungswasser ■ Leitungswasser zum Spülen von Wunden ■ Baugruben bei Kabelverlegearbeiten ■ Straßenbaumaschinen |
| (noch) nicht | <ul style="list-style-type: none"> ■ Dentaleinheiten ■ Autowaschanlagen ■ Scheibenwischeranlage von Autos ■ Gewächshäuser |

mechanismus ist ein Typ-IV-Sekretionssystem, durch das Effektormoleküle in die Wirtszelle sezerniert werden, die die Wirtszelle „umsteuern“ und so den natürlichen Abbauprozess verhindern [4].

Übertragungsmodus

Legionellen werden ausschließlich aus der unbelebten Umwelt auf den Menschen übertragen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch wurde bisher nicht beschrieben. Diese Beobachtung stützt die These, dass die Übertragung nicht durch „freie“ Bakterien aus einem Wasseraerosol erfolgt, sondern durch legionellenhaltige Amöbenpartikel. Bei den Untersuchungen von Legionella-Epidemien, z. B. in Philadelphia [1] und in Murcia, Spanien [5], zeigte sich, dass nur ein relativ geringer Teil der exponierten Personen erkrankt. In der Regel sind dies etwa 1%. Diese niedrige Manifestation wird für die Legionellose damit erklärt, dass infizierte Amöbenpartikel, die nicht homogen im Aerosol verteilt sind, übertragen werden. Für die Übertragung durch Amöbenpartikel spricht weiterhin, dass intrazellulär gewachsene Legionellen für humane Zellen und Versuchstiere virulenter sind [6, 7].

Legionellen werden nicht frei in aerosolisiertem Wasser, sondern als amöben-assoziierte Partikel übertragen

Hauptsächlich aus diesen Gründen ist eine Korrelation zwischen Legionellen-Keimzahl im Wasser und einem Infektionsrisiko nicht möglich (Dosis-Wirkungsparadox) [8]. Bei der so genannten „Keimzahl“ eines Bakteriums im Wasser handelt es sich nämlich in Wirklichkeit um die Anzahl koloniebildender Einheiten, wobei sowohl ein Einzelbakterium als auch ein kohärentes Partikel mit mehreren Bakterien nur eine Kolonie bildet. Detektionssysteme, die legionellenhaltige Amöbenpartikel finden – und damit eine bessere Abschätzung des Infektionsrisikos erlauben würden – sind derzeit nicht verfügbar.

Infektiöse Partikel können, besonders von Kühltürmen ausgehend, mehrere hundert Meter bis zu 5 Kilometer weit getragen werden [3, 5, 9]. Die Kühltürme eines Krankenhauses waren für den bisher größten Ausbruch im ambulanten Bereich verantwortlich [5]. Insofern ist die strikte Trennung zwischen Infektionsquellen bei nosokomialen und ambulant erworbenen Infektionen nicht immer möglich. Innerhalb eines Zimmers und wahrscheinlich auch auf einer Krankenhausstation können Legionellen nach einer experimentellen Unter-

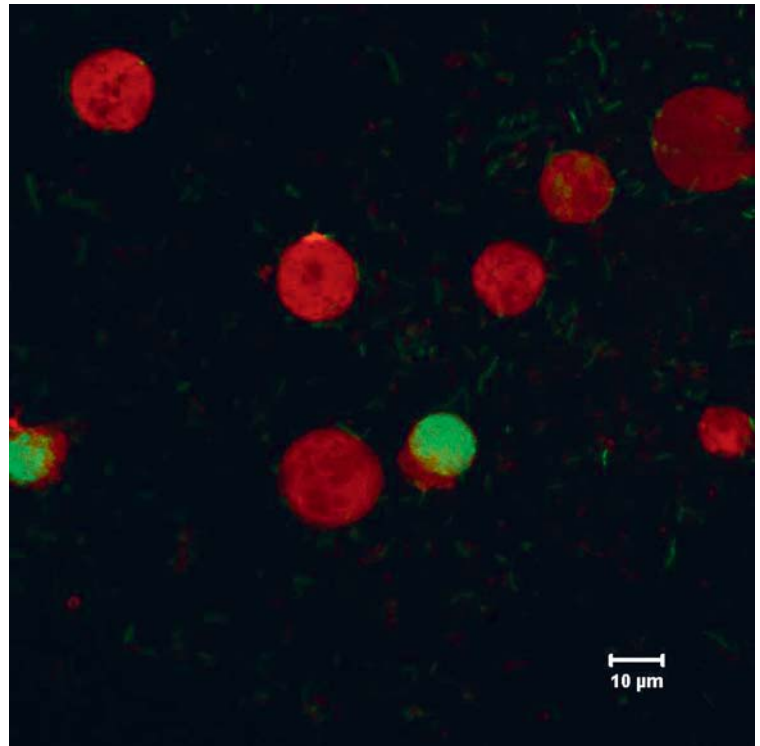


Abb. 2 Intrazelluläre Vermehrung von Legionella pneumophila in Acanthamoeba castellanii (24 Stunden nach der Infektion).

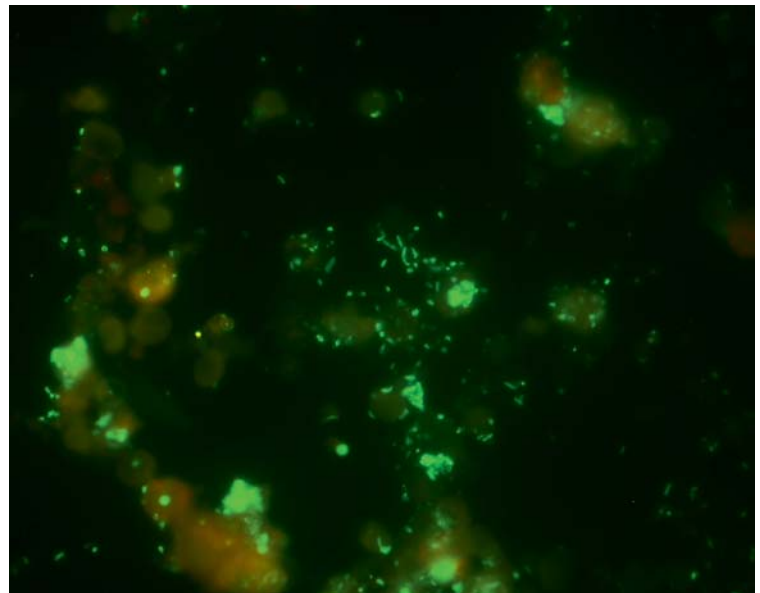


Abb. 3 Nachweis von intra- und extrazellulären Legionella-pneumophila-Bakterien im Lungengewebe eines verstorbenen Patienten mit einem anti-Legionella-pneumophila monoklonalen Antikörper, der alle Serogruppen erkennt. Neben einzelnen extrazellulären Bakterien sind intrazelluläre Vermehrungsvakuolen mit Legionellen in Makrophagen zu sehen.

suchung möglicherweise über mehrere Meter aerogen übertragen werden [10]. Legionellosen können im Krankenhaus jedoch auch durch die Aspiration von legionellenhaltigem Wasser entstehen.

Inkubationszeit und Ansteckungsfähigkeit

Die Inkubationszeit der Legionellen-Pneumonie beträgt 2–10 Tage, in seltenen Fällen auch einige Tage länger. Dies bedeutet für die Aufdeckung von Einzelfällen und Ausbrüchen, dass alle Wassersysteme an denen der Patient/die Patienten in dieser Zeit exponiert waren als Infektionsquelle in Frage kommen (s. Tab. 1). Per definitionem sind Legionellen-Infektionen, die nach 10-tägiger Verweildauer im Krankenhaus auftreten, sicher nosokomialen Ursprungs. Bei kürzeren Inkubationszeiten kann das Krankenhaus Infektionsort sein, muss es aber nicht. Im Einzelfall ist dieser Zusammenhang durch eine Feintypisierung von Legionellenisolaten aus dem Patienten und den verdächtigen Wassersystemen zu belegen bzw. auszuschließen. Solange die Legionellen-Kontamination von technischen Wassersystemen fortbesteht, ist eine potenzielle „Ansteckungsfähigkeit“ gegeben. Wegen der nicht vorhande-

nen Korrelation zwischen Legionellen-Konzentration im Wasser und dem Infektionsrisiko sowie der niedrigen Manifestationsrate sind oft „Einzelfektionen“ mit längerem Abstand typisch. Demzufolge sind „infektionsfreie Intervalle“ kein Hinweis für die Sicherheit der Systeme. Es ist aber auch möglich, dass es nie zu Infektionen kommt. Dies hängt von der Virulenz der vorhandenen Legionella-Stämme, der Anfälligkeit der exponierten Personen und dem Ausmaß der Kontamination ab und ist im Einzelfall nicht vorhersagbar.

Legionellen werden ausschließlich aus der unbelebten, technisierten Umwelt auf den Menschen übertragen. Bisher gibt es keine Berichte, dass Infektionen von Infizierten auf andere Personen übertragen wurden.

Für die nicht pneumonische Form der Legionellose (Pontiac-Fieber) wird eine Inkubationszeit von 1–2 Tagen angegeben [11].

Häufigkeit und Epidemiologie von Legionellosen

Zahlreiche Studien belegen, dass Legionellen-Pneumonien klinisch nicht von Pneumonien durch andere Erreger abgegrenzt werden können. Insofern können Legionellen-Pneumonien nur durch mikrobiologische Verfahren diagnostiziert werden. Daraus folgt, dass die Häufigkeit der Legionellosen und deren Erfassung eindeutig von der Häufigkeit der angewendeten Testverfahren abhängig ist [12]. Man kann sicher davon ausgehen, dass die in Deutschland nach Infektionsschutzgesetz gemeldeten, labordiagnostisch gesicherten, ca. 500 Fälle pro Jahr nur die absolute Spitze des Eisbergs darstellen. Die gemeldete Inzidenz in ist Deutschland mit etwa 6 Fällen/1 Million Einwohner unter dem europäischen Durchschnitt und bedarf erheblicher Verbesserungen bei Diagnostik und Erfassung [13]. Hochrechnungen der CAPNETZ-Pneumoniestudie sagen 15 000–20 000 ambulant erworbene Fälle pro Jahr für Deutschland voraus. Dies entspricht ca. 4% aller ambulant erworbenen Pneumonien [14]. Vermutlich nosokomial erworbene Legionellen-Pneumonien haben unter den gemeldeten Infektionen seit Jahren einen stabilen Anteil von 10–15% (Abb. 4).

Durch mikrobiologische Diagnostik und Erfassung wird weltweit und besonders in Deutschland nur ein Bruchteil der tatsächlich vorkommenden Legionellen-Infektionen erfasst.

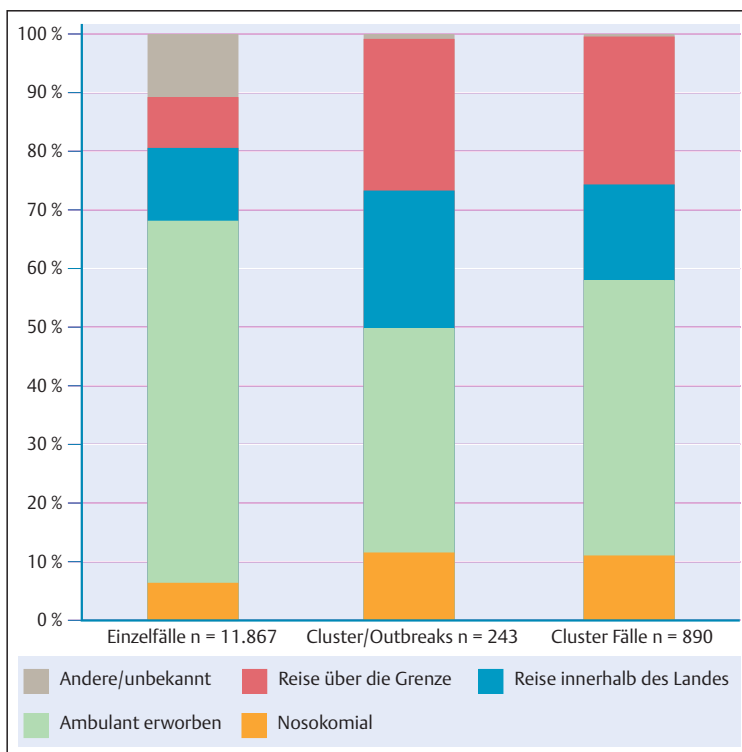


Abb. 4 Legionärskrankheit und deren Verteilung bzgl. der Infektionskategorien im Zeitraum 2007–2008 (n = 11,867) [13].

Die meisten Legionellen-Infektionen kommen sowohl im ambulanten Bereich als auch als sporadische Einzelinfektionen vor. Selten sind Häufungen oder epidemische Ausbrüche [13]. Nosokomiale Legionellose-Ausbrüche wurden in einem Klinikum im Land Brandenburg berichtet [15]. Epidemien wie die unlängst in Ulm durch ein Rückkühlwerk verursachten sind eher seltene, wenn auch spektakuläre Ereignisse [16].

Legionellen-Pneumonien werden 2- bis 3-mal häufiger bei Männern als bei Frauen beschrieben. Weiterhin sind Personen, die älter als 50 Jahre sind, häufiger betroffen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Tatsache, dass Männer in dieser Altersgruppe häufiger Raucher sind. Patienten mit einer Immunsuppression nach Organtransplantationen, bei malignen Tumorerkrankungen, Gabe von TNF- α -Antagonisten oder längerer Kortikosteroidtherapie haben ein deutlich erhöhtes Risiko an einer Legionellen-Pneumonie zu erkranken [17]. Diabetes mellitus ist ebenfalls ein deutlicher Risikofaktor [14]. Daher kann ein Patient mit hohem Legionellen-Risiko durchaus auf einer Normalstation hospitalisiert sein. Grundsätzlich gilt, dass Legionellen-Infektionen durch sehr virulente Erreger auch Patienten ohne typische Risikofaktoren betreffen können [4].

Tipp für die Praxis

Bei Patienten mit einer vorbestehenden Steroidtherapie von mindestens 10 mg/Tag Prednisolon-äquivalent über eine Dauer von mindestens 4 Wochen ist ein gehäuftes Auftreten von Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* und Legionellen beschrieben [18].

Klinik

Legionellosen manifestieren sich in Form folgender Erkrankungen:

- Pneumonie
- respiratorischer Infekt
- extrapulmonale Erkrankung
- subklinische Infektion

Die klinischen und röntgenologischen Befunde bei Legionellen-Pneumonien sind nicht pathognomonisch für diese Erkrankung. Daher kann die exakte Diagnose nur durch mikrobiologische Verfahren gestellt werden. Üblicherweise beginnt die Erkrankung mit Husten, Kopfschmerz, Fieber und in der Hälfte der Fälle auch mit Diarrhöen. Die Erkrankung kann sehr schnell pro-

Tipp für die Praxis

Verdachtsmomente, die immer an eine Legionellose denken lassen sollten, sind wie folgt:

- Reisen und damit verbundener Aufenthalt in Hotels
- Nichtansprechen auf Betalaktam- und/oder Aminoglykosid-Antibiotika
- das Auftreten in Krankenhäusern mit bekannter Legionellen-Kontamination des Warmwassersystems

gradient verlaufen und innerhalb von Stunden zum Multiorganversagen führen.

Das breite Spektrum der klinischen Manifestationen hängt von der stammspezifischen Virulenz, der aktuellen Infektionsdosis und der Stärke der Infektabwehr ab. Legionellen-Pneumonien können, müssen aber nicht per se schwer verlaufen. In der CAPNETZ-Studie z. B. verlief eine größere Anzahl von Legionellen-Pneumonien klinisch so leicht, dass sie ambulant behandelt werden konnten. Andererseits ist festzustellen, dass die Letalität im Durchschnitt 11 % beträgt [14].

Die Übergänge zum „Pontiac-Fieber“, der nicht pneumonischen Form, sind wahrscheinlich fließend. Das Pontiac-Fieber ist eine grippeähnliche Erkrankung, die ohne röntgenologische Zeichen einer Pneumonie verläuft und keine antibakterielle Therapie benötigt.

Legionellen-Pneumonien können nicht aufgrund von klinischen und/oder laborchemischen Befunden erkannt werden.

Gelangen Legionellen in normalerweise sterile Kompartimente des menschlichen Körpers, können extra-respiratorische Manifestationen beobachtet werden. Dies kann als Begleiterscheinung bei schweren Pneumonien mit septischer Streuung erfolgen, teilweise jedoch auch ohne Pneumonie. Die Häufigkeit kann nur schwer geschätzt werden, da in solchen Fällen üblicherweise keine Legionellen-Diagnostik und damit Erfassung als Legionellose erfolgt.

Subklinische Infektionen, die nur durch die Bildung von Antikörpern in Seren exponierter Personen nachgewiesen werden, sind wahrscheinlich häufiger als klinische Erkrankungen. Solche Titer sind oft ein Problem bei der Interpretation von Antikörpertitern, die mit verschiedenen Erkrankungen korreliert werden [19].

Labordiagnostik

Antigendiagnostik. Zur Diagnostik stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, wobei dem Nachweis von Legionellen-Antigen im Urin wegen der Einfachheit und Schnelligkeit die größte praktische Bedeutung zukommt. Dieser Nachweis ist sowohl mittels ELISA (Enzym-Immuno-Assay) als auch mit etwas weniger sensitiven immunchromatografischen Schnelltests möglich. Es werden jedoch nur Infektionen durch *L. pneumophila* der Serogruppe 1 mit hinreichender Empfindlichkeit nachgewiesen. Diese Serogruppe ist in Deutschland und weltweit die klinisch bedeutsamste [20]. Die verfügbaren ELISA besitzen eine außerordentlich hohe Spezifität (> 99%), das heißt, falsch-positive Ergebnisse kommen praktisch nicht vor. Die Sensitivität variiert je nach Ort der Entstehung der Infektion und damit dem Vorkommen von *L. pneumophila* Serogruppe 1: Bei reiseassoziierten Legionellen-Infektionen liegt sie bei über 95%, bei ambulant erworbenen Legionellose bei über 85%, bei nosokomialen Infektionen jedoch nur bei 50% [21]. Letzteres ist dadurch zu erklären, dass bei im Krankenhaus erworbenen Infektionen, die auch vorgeschädigte Personen betreffen, oft Stämme der Serogruppen 2–14 von *L. pneumophila* bzw. andere Spezies als Ursache gefunden werden.

Tipp für die Praxis

Ein negativer Antigennachweis schließt eine Legionellose nicht aus. Daher sind bei entsprechendem klinischem Verdacht Mehrfachuntersuchungen bzw. andere Methoden (Kultur, PCR) indiziert. Liegt in den Wassersystemen eines Krankenhauses eine Kontamination mit *L. pneumophila* Serogruppe 1 vor, kann der Urinantigentest zur Überwachung nosokomialer Legionelleninfektionen eingesetzt werden. Bei Kontamination mit MAb-3 / 1-positiven Stämmen von *L. pneumophila* Serogruppe 1 ist besonders hohe Aufmerksamkeit und aktive Überwachung notwendig

Anzucht auf Spezialnährböden. Da Legionellen den Respirationstrakt nicht kolonisieren, ist der kulturelle Nachweis aus respiratorischen Sekreten meist gleichbedeutend mit einer Infektion. Aufgrund des ubiquitären Vorkommens in der Umwelt sind Probenkontaminationen zu berücksichtigen [22].

Geeignete Materialien für die kulturelle Anzucht von Legionellen aus dem Respirationstrakt sind:

- Trachealsekret
- bronchoalveoläre Lavage
- Lungengewebe

Für die Anzucht sind Spezialnährböden und verlängerte Bebrütungszeiten von bis zu 10 Tagen notwendig. Der klinische Verdacht auf eine Legionellose sollte daher dem Labor mit der Einsendung der Proben mitgeteilt werden. Die Untersuchungsmaterialien sollten möglichst vor Beginn einer Antibiotikatherapie entnommen werden. Die Sensitivität des kulturellen Legionellen-Nachweises ist sehr variabel (zwischen < 10% und 80%), die Spezifität beträgt 100% [23]. Hauptvorteil der Anzucht besteht darin, dass bei Verdacht auf Kontamination bzw. Infektion durch Wasser ein molekularer Vergleich der Legionellen-Isolate aus klinischen Proben und Umgebungsmaterialien möglich ist [23].

Tipp für die Praxis

Bei Infektionen, die mittels Urinantigentest oder PCR nachgewiesen wurden, ist immer der kulturelle Nachweis anzustreben, um durch genetischen Vergleich der Isolate Infektionsquellen aufdecken zu können.

Molekularbiologische Methoden. Die PCR-Techniken besitzen eine außerordentlich hohe diagnostische Ausbeute und liefern z.T. bessere Ergebnisse als die Kulturverfahren [20]. Sie können an folgenden Untersuchungsproben eingesetzt werden:

- bronchoalveoläre Lavage
- Lungengewebe
- Trachealsekret
- Sputum

Tipp für die Praxis

Grundsätzlich gilt auch für die molekularbiologischen Methoden in der Diagnostik einer Legionellose, dass die Verfahren derzeit nur in Labors eingesetzt werden sollten, die hierfür akkreditiert sind.

Antikörperbestimmung. Mittels indirekten Immunfluoreszenztests können im Serum nach einer Legionellen-Infektion Antikörper nachgewiesen werden. Ein 4-facher Titeranstieg bei einem Serumpaar im Abstand von 10–14 Tagen gilt als Beweis für eine Infektion. Allerdings gibt es wichtige Einschränkungen in der klinischen Anwendung, die die unzureichende Sensitivität und Spezifität des Immunfluoreszenztestes erklä-

ren. Im Rahmen einer akuten Infektion durch *L. pneumophila* kann die Antikörperbildung verzögert sein (deutliche Titeranstiege erst 3–6 Wochen post infectionem) bzw. bei einem Teil der Patienten komplett unterbleiben. Falsch-positive Resultate können durch persistierende Antikörpertiter nach einer Infektion (subklinisch oder Pontiac-Fieber) entstehen. Weiterhin sind Kreuzreaktionen mit anderen Bakterienspezies beschrieben, wie z. B. mit:

- *Coxiella burnetii*
- *Campylobacter* spp.
- *Pseudomonas* spp.

Die Legionellen-Antikörperbestimmung wird wegen verzögerter Antikörperbildung und Kreuzreaktionen in der akuten Phase von Atemwegsinfektionen nicht empfohlen.

Therapie

Therapie der Wahl bei der Legionellen-Pneumonie ist heute Levofloxacin oder ein anderes Fluorchinolon in maximaler Dosierung. Neuere Makrolide sind ebenfalls wirksam. Eine Kombination mit Rifampicin bringt keinen Vorteil. Die Therapie kann bei leichten Verläufen und guter klinischer Antwort auf 7–10 Tage beschränkt werden. Bei immunsupprimierten Patienten oder kompliziertem klinischen Verlauf werden längere Therapiedauern bis zu 21 Tagen empfohlen [18].

Fazit für die Praxis

Therapie der Wahl ist heute Levofloxacin oder ein anderes Fluorchinolon in maximaler Dosierung. Neuere Makrolide sind ebenfalls wirksam. Eine Kombination mit Rifampicin hat keinen Nutzen.

Bisher wurden in keiner Studie bei Isolaten von Patienten oder aus Umweltproben Resistenzen gegen die therapeutisch eingesetzten Substanzen aus der Gruppe der Fluorchinolone, Makrolide, Tetracycline, Linezolid oder Rifampicin gefunden [24]. Unter Laborbedingungen ist es jedoch möglich, resistente Mutanten gegen Erythromycin, Rifampicin oder Fluorchinolone zu züchten. Diese wiesen auch die typischen Mutationen in den entsprechenden Genen (*gyrA*, *rpoB*, 23 s rRNA) auf. Ob eine Resistenzenentwicklung bei klinischen und Umweltisolaten in der Zukunft auftritt, muss abgewartet werden. Eine routinemäßige Resistenztestung ist gegenwärtig nicht notwendig.

Bislang gibt es keine natürlich vorkommenden Resistenzen gegen die gängigen therapeutisch eingesetzten Antibiotika-Klassen.

Meldepflicht und weitere gesetzliche Regelungen

Für bestätigte Infektionen existiert gemäß § 7 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eine Labormeldepflicht. Die Kriterien sind, basierend auf den Europäischen „Case Definitions“ [25], in den Falldefinitionen des Robert-Koch-Instituts festgelegt (Tab. 2). Darüber hinaus sind gemäß § 6 (3) IfSG nosokomiale Häufungen an das Gesundheitsamt zu melden. Falls Legionellen-Infektionen eindeutig (epidemiologischer Zusammenhang und Identität von Patienten- und Umweltisolat durch molekulare Typisierung) mit der beruflichen Tätigkeit z. B. im Krankenhaus zusammenhängen, ist eine Anerkennung als Berufserkrankung möglich.

Überwachung und Prävention

Da Legionellen ausschließlich aus der unbelebten Umwelt übertragen werden, ist eine Prävention nur durch hygienetechnische Maßnahmen zu erreichen. Hierzu existiert eine Reihe von technischen Regeln zu Ausfüh-

Tabelle 2

Falldefinitionen des Robert-Koch-Instituts für Legionellose seit 2007.

| Voraussetzungen | Spezifikation |
|------------------------------|--|
| klinisches Bild und | <ul style="list-style-type: none"> ■ klinisches Bild einer akuten Legionellose, definiert als Lungenentzündung (Legionärskrankheit) |
| labordiagnostischer Nachweis | <ul style="list-style-type: none"> ■ Erregerisolierung (kulturell) aus Sekreten des Respirationstraktes (BAL, Trachealsekret, Sputum), Lungengewebe, Pleuraflüssigkeit ■ <i>L.-pneumophila</i>-Antigen-Nachweis mittels validierter Verfahren im Urin ■ Nukleinsäure-Nachweis (z. B. PCR) nur aus Sekreten des Respirationstraktes (s. o.), Lungengewebe oder Pleuraflüssigkeit ■ Legionellen-Antikörpernachweis gegen monovalente Antigene mittels validiertem IFT <ul style="list-style-type: none"> ▶ statistisch signifikanter Anstieg oder einmaliger ▶ statistisch signifikant hoher Wert). ■ Antigennachweis aus respiratorischem Material, <ul style="list-style-type: none"> ▶ Nukleinsäure-Nachweis (z. B. PCR) und IgM- und IgG-Antikörpernachweise mittels ELISA (auch in Kombination) können wg. bisher unzureichender Validierung nur als Verdacht gewertet werden. |

Kernaussagen

- Legionellen sind die mit Abstand wichtigster Infektionserreger, die autochthon in der Umwelt (Wasser) vorkommen.
- Je nach Infektionsort sind nosokomiale oder ambulante bzw. reiseassoziierte Infektionen möglich.
- Stämme von Legionella pneumophila, die mit dem monoklonalen Antikörper 3/1 reagieren, sind als besonders virulent einzustufen.
- Die Anzahl der diagnostizierten Legionellosen repräsentiert nur einen Bruchteil der tatsächlich vorkommenden.
- Die derzeit vorhandenen mikrobiologisch-diagnostischen Verfahren sind besser als ihr Ruf und müssen breiter angewendet werden.
- Der Einsatz des Urinantigennachweises zum Nachweis nosokomialer Legionellosen ist nur sinnvoll, wenn eine Kolonisierung des Wassersystems mit L. pneumophila Serogruppe 1 vorliegt.
- Wichtigste Präventionsmaßnahmen sind eine adäquate mikrobiologische Diagnostik die Einhaltung der allgemein anerkannten Regeln der Technik in der Wasserversorgung.

rung und Wartung von Wassersystemen. Es geht im Kernpunkt um die Vermeidung von Wassertemperaturen zwischen 25 und 50 °C und um die Überwachung des Erfolgs technischer Maßnahmen durch Bestimmung der Legionellen-Konzentration in Wasserproben. Die Ableitung konkreter Infektionsrisiken, ausgehend von bestimmten Legionellen-Konzentrationen, ist wegen der fehlenden Dosis-Wirkungs-Korrelation jedoch umstritten und extrem schwierig. Die heute häufig genutzten Richtwerte [26] basieren auf Erfahrungswerten und Modellversuchen. Im Zuge epidemiologischer Untersuchungen von Legionellose-Fällen können oft Legionellen-Keimzahlen im Wasser bestimmt werden, die hiernach als „hygienisch gefährlich“ gelten. Es gibt aber auch Beschreibungen, dass die Legionellen-Keimzahl im „unbedenklichen“ Bereich lag und trotzdem Erkrankungen auftraten, insbesondere bei abwehrgeschwächten Personen [27]. Diese Unsicherheit bzw. das daraus resultierende Risiko kann durch fachgerechte Installation und Wartung endständiger Filter deutlich gesenkt werden. Die Reduktion der Legionellen-Keimzahl ist statistisch signifikant [28, 29], verhindert aber möglicherweise nicht alle Infektionen, da diese auch über Rückkühlwerke und andere Wassersysteme möglich sind. In Hochrisikobereichen wird die endständige Filtration empfohlen [26].

Es wird davon ausgegangen, dass die Beachtung der allgemein anerkannten Regeln der Technik beim Bau und Betrieb technischer Wassersysteme, insbesondere von Trinkwassererwärmungs- und Trinkwasserleitungsanlagen das Legionellose-Risiko senkt. Eine massive Legionellen-Kontamination, z. B. mit Konzentrationen oberhalb von 10 000 koloniebildenden Einheiten (KBE) pro ml, zeigt sicher an, dass die technischen Parameter des Wassersystems nicht in Ordnung sind und Abhilfe geschaffen werden muss. Der in der Praxis häufigere Fall von Keimzahlen zwischen 100 und 3000 KBE/100 ml ist dagegen schwieriger zu beurteilen. Um dieses Dilemma wenigstens teilweise zu lösen,

muss einerseits die mikrobiologische Diagnostik von Pneumonien verbessert werden, andererseits von Seiten der Gesundheitsbehörden auf eine schematische Anwendung von Tabellen verzichtet werden, zugunsten einer Einzelfallabschätzung des Infektionsrisikos [30].

Die wichtigsten Präventionsmaßnahmen sind eine adäquate mikrobiologische Diagnostik, um möglichst frühzeitig relevante Infektionsquellen erkennen zu können, und die Einhaltung der technischen Regeln in wasserführenden Systemen.

Über den Autor

Christian Lück



Dr. med. Jahrgang 1956. Nach dem Studium in Leningrad (heute St. Petersburg), Russland, begann er seine berufliche Tätigkeit am Institut für Medizinische Mikrobiologie der TU Dresden. Der Ausbildung zum Facharzt für medizinische Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie 1986 folgten Tätigkeiten in Diagnostik, Forschung und Lehre. Seit 1995 leitet er das Konsiliarlabor für Legionellen des Robert-Koch-Instituts und vertritt Deutschland im Europäischen Netzwerk (ELDS – European Legionnaires Disease Surveillance Net).

Korrespondenzadresse

Dr. med. Christian Lück
 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, TU Dresden,
 Konsiliarlabor für Legionella des Robert-Koch-Instituts
 Fiedlerstrasse 42
 01307 Dresden
 E-mail: Christian.Lueck@tu-dresden.de

Literatur

- 1 Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W et al. Legionnaires disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977; 297: 1189–1197
- 2 Euzéby JP. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature. Im Internet: <http://www.bacterio.cict.fr//legionella.html>; Stand: November 2010
- 3 Engelhart S, Pleischl S, Lück C et al. Hospital-acquired legionellosis originating from a cooling tower during a period of thermal inversion. *Int J Hyg Environ Health* 2008; 211: 235–240
- 4 Lück PC, Steinert M. Pathogenese, Diagnostik und Therapie von Legionella Infektionen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2006; 49: 439–449
- 5 Garcia-Fulgueiras A, Navarro C, Fenoll D et al. Legionnaires disease outbreak in Murcia, Spain. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 915–921
- 6 Brieland J, McClain M, Heath L et al. Coinoculation with Hartmannella vermiformis enhances replicative Legionella pneumophila lung infection in a murine model of Legionnaires disease. *Infect Immun* 1996; 64: 2449–2456
- 7 Cirillo JD, Cirillo SL, Yan L et al. Intracellular growth in Acanthamoeba castellanii affects monocyte entry mechanisms and enhances virulence of Legionella pneumophila. *Infect Immun* 1999; 67: 4427–4434
- 8 O'Brien SJ, Sarah J, Bophal M. Legionnaires disease: The infective dose paradox. *Lancet* 1993; 342: 4–6
- 9 Nguyen TM, Ilf D, Jarraud S et al. A community-wide outbreak of legionnaires disease linked to industrial cooling towers – how far can contaminated aerosols spread? *J Infect Dis* 2006; 193: 102–111
- 10 Woo AH, Yu VL, Goetz A. Potential in-hospital modes of transmission of Legionella pneumophila. Demonstration experiments for dissemination by showers, humidifiers, and rinsing of ventilation bag apparatus. *Am J Med* 1986; 80: 567–573
- 11 Kaufmann AF, McDade JE, Patton CM et al. Pontiac fever: isolation of the etiologic agent (Legionella pneumophila) and demonstration of its mode of transmission. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 337–347
- 12 Ng V, Tang P, Fisman DN. Our evolving understanding of legionellosis epidemiology: learning to count. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 600–602
- 13 Joseph CA, Ricketts KD. Legionnaires disease in Europe 2007–2008. *Euro Surveill* 2010; 15: 19493
- 14 Baum H von, Ewig S, Marre R et al. Community-acquired Legionella pneumonia: new insights from the German competence network for community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1356–1364
- 15 Robert-Koch-Institut. Zu zwei nosokomialen Legionellose-Ausbrüchen in einem Klinikum im Land Brandenburg. *Epid Bulletin* 2004; 9: 89–91
- 16 Baum H von, Härter G, Essig A et al. Preliminary report: outbreak of Legionnaires disease in the cities of Ulm and Neu-Ulm in Germany, December 2009 – January 2010. *Euro Surveill* 2010; 15: 19472
- 17 Tubach F, Ravaut P, Salmon-Ceron D et al. Emergence of Legionella pneumophila Pneumonia in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor-alpha Antagonists. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43: e95–e100
- 18 Höffken G, Lorenz J, Kern W et al. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society of Chemotherapy, the German Respiratory Diseases Society, the German Infectious Diseases Society and of the Competence Network CAPNETZ for the Management of Lower Respiratory Tract Infections and Community-acquired Pneumonia. *Pneumologie* 2010; 64: 149–154
- 19 Haley CE, Cohen ML, Halter J et al. Nosocomial Legionnaires disease: a continuing common-source epidemic at Wadsworth Medical Center. *Ann Intern Med* 1979; 90(4): 583–586
- 20 Diederer BM. Legionella spp. and Legionnaires disease. *J Infect* 2008; 56: 1–12
- 21 Helbig JH, Uldum SA, Bernander S. Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaires disease. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 838–840
- 22 Schuetz AN, Hughes RL, Howard RM et al. Pseudo-outbreak of Legionella pneumophila serogroup 8 infection associated with a contaminated ice machine in a bronchoscopy suite. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30: 461–466
- 23 Lück PC, Helbig J, Baum H von et al. Diagnostics and clinical disease treatment: usefulness of microbiological diagnostic methods for detection of Legionella infections. Legionella – State of the art – 30 years after its recognition. In: Cianciotto NP, ed. ASM press; 2006: 15–24
- 24 Pedro-Botet ML, Yu VL. Treatment strategies for Legionella infection. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1109–1121
- 25 European Working Group for Legionella Infections (EWGLI). Case definitions. Im Internet: www.ewgli.org; Stand: November 2010
- 26 Umweltbundesamt. Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit – Periodische Untersuchung auf Legionellen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2005; 49: 697–700
- 27 Bartram J, Chartier Y, Lee JV et al. Legionella and the prevention of legionellosis. Geneva: WHO; 2007
- 28 Salvatorelli G, Medici S, Finzi G et al. Effectiveness of installing an antibacterial filter at water taps to prevent Legionella infections. *J Hosp Infect* 2005; 61: 270–271
- 29 Vonberg RP, Eckmanns T, Bruderek J et al. Use of terminal tap water filter systems for prevention of nosocomial legionellosis. *J Hosp Infect* 2005; 60: 159–162
- 30 Eckmanns T, Lück C, Rüden H et al. Prävention nosokomialer Legionellosen. *Dtsch Arztebl Int* 2006; 103: 235–240

CME-Fragen

CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Wo kommen Legionellen natürlicherweise vor?

- A in trockenem Staub
- B in Süßwasser
- C in Nagetieren (Mäuse und Ratten)
- D in Lebensmitteln
- E in Insekten

2

Wie vermehren sich Legionellen im Wasser?

- A in enger Symbiose mit anderen Wasserbakterien auf dem Biofilm
- B frei suspendiert im Wasser
- C intrazellulär in Amöben
- D adhärent auf glatten Metall- oder Kunststoffoberflächen
- E in Wasserschnecken

3

Welches Wasser kommt als Infektionsquelle nicht infrage?

- A Wasser in Rückkühlwerken
- B Wasser in Whirlpools
- C erwärmtes Trinkwasser
- D Wasser aus Flüssen und Seen
- E Wasser aus Beatmungsmaschinen

4

Welche Übertragungsmöglichkeiten spielen eine Rolle bei der Entstehung von Legionellen-Pneumonien?

- A alimentär
- B Kontakt oder kontaminierte Hände
- C ausschließlich aerogen
- D Aerogen oder Aspiration
- E kontaminierte Instrumente

5

Welche Legionella-Spezies oder -Serogruppen verursachen am häufigsten Infektionen?

- A L. non-pneumophila Spezies
- B L. pneumophila Serogruppe 6
- C L. pneumophila Serogruppe 1, MAb 3 / 1, negativ
- D L. pneumophila Serogruppe 1, MAb 3 / 1, positiv
- E L. pneumophila Serogruppe 10

6

Welche klinischen Materialien sind zur kulturellen Anzucht von Legionellen geeignet?

- A Urin
- B Sputum
- C EDTA-Blut
- D Liquor
- E Stuhl

CME-Fragen

Legionellen-Infektionen: Häufigkeit, mikrobiologische Diagnostik, Überwachung und Prävention

7

Welche Verursacher von Legionellen-Infektionen werden durch den Urinantigentest detektiert?

- A L. longbeachae
- B L. pneumophila Serogruppe 1
- C alle L.-pneumophila-Stämme
- D alle Legionella-Spezies
- E L. pneumophila Serogruppen 1, 3, 6, 10

8

Wie weit können Legionellen übertragen werden?

- A bis zu 1 Meter
- B bis zu 5 Meter
- C bis zu 30 Meter
- D bis zu 1 Kilometer
- E bis zu 5 Kilometer

9

Welche Antibiotika werden zur Therapie empfohlen?

- A Ampicillin oder Sulbactam
- B Gyrasehemmer und Makrolide
- C Erythromycin kombiniert mit Rifampicin
- D Imipemem
- E Piperacillin, Tazobactam

10

Welches ist die wichtigste prophylaktische Maßnahme zur Vermeidung von Legionellawachstum in Wassersystemen?

- A Einhaltung der allgemein anerkannten Regeln der Technik in der Wasserversorgung
- B Installation einer Chlordioxid-Anlage
- C Einsatz endständiger Filter
- D regelmäßiges Hoherhitzen des Wassers
- E Chlorung