

////////////////////////////////////

RICHTLIJN INFECTIEZIEKTEBESTRIJDING VLAANDEREN – LEGIONELLOSE (VETERANENZIEKTE - PONTIAC FEVER)

Basistekst: LCI herzien 11/2007, laatst gewijzigd 07/2010

Vlaamse versie: 10/2019

////////////////////////////////////

Versiebeheer:

- > Oktober 2019:
 - Verduidelijken van de gevalsdefinitie: enkel pneumonie veroorzaakt door de legionella bacterie is meldingsplichtig.
 - Diagnose: belang van het doorsturen van alle beschikbare respiratoire stalen naar het NRC (bij uitbraak en solitaire gevallen), zelfs als de cultuur negatief is.
 - Hoofdstuk 'Besmetting': invoegen tijdslijn ziekteverloop.

Inhoud

Versiebeheer:		1
1	Algemeen	3
2	Ziekte	3
2.1	VERWEKKER	3
2.2	Pathogenese	3
2.3	Incubatieperiode	4
2.4	Ziekteverschijnselen	4
2.5	Verhoogde kans op ernstig beloop	4
2.6	Immunitet	4
3	Diagnostiek	5
3.1	<i>Legionella</i> antigeen detectie op urine	5
3.2	Microbiologie	5
3.3	Serologie	6
3.4	PCR	6
3.5	Subtypering	6
3.6	DFA	7
4	Besmetting	8
4.1	Reservoir	8
4.2	Besmettingsweg	8
4.3	Besmettelijke periode	8
4.4	Besmettelijkheid	8
4.5	Tijdslijn ziekteverloop	9
5	Beheersing en desinfectie	9
6	Verspreiding	9
6.1	Risicogroepen	9
6.2	Verspreiding in de wereld	10
6.3	Voorkomen in België	10
7	Behandeling	11
8	Primaire preventie	11
8.1	Immunisatie	11
8.2	Algemene preventieve maatregelen	11
9	Maatregelen naar aanleiding van een geval	12
9.1	Bronopsporing	12
9.2	Contactonderzoek	13
9.3	Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten	13
9.4	Profylaxe	13
9.5	Wering van werk, school of kinderdagverblijf	13
9.6	Zwangerschap	13
10	Overige activiteiten	13
10.1	Meldingsplicht	13
10.2	Beschikbaar voorlichtings- en informatiemateriaal	14
10.3	Literatuur	14



1 Algemeen

In 1976 overleden 34 veteranen aan een ernstige longontsteking nadat zij de jaarlijkse conventie van het Amerikaanse Legioen in Philadelphia (VS) hadden bijgewoond¹. Vanwege de achtergrond van de patiënten sprak men van 'de veteranenziekte'. Ruim een half jaar na de epidemie werd de verwekker geïsoleerd, een kleine staafvormige bacterie die de naam *Legionella* kreeg. De ziektebeelden die veroorzaakt worden door de *Legionellabacterie* worden samengevat onder de term legionellose. Het meest bekende beeld is dat van de *Legionella* pneumonie (veteranenziekte). Daarnaast komt een acute griepachtige ziekte voor, zonder dat er sprake is van een longontsteking, die Pontiac fever wordt genoemd. Pontiac fever werd voor het eerst beschreven bij een uitbraak onder medewerkers van een gezondheidsdienst te Pontiac, Michigan (VS) in 1968².

2 Ziekte

2.1 VERWEKKER

Legionellae zijn zwak Gram-negatief aankleurende, aerobe, niet-sporenvormende ongekapselde staafjes, die slechts op speciale selectieve (cysteïne bevattende) media gekweekt kunnen worden. De familie der *Legionellaceae* wordt onderverdeeld in meer dan 48 species. Het species *L. pneumophila* wordt onderverdeeld in 15 serogroepen (1-15)³. De overige species samen noemt men ook wel non-*pneumophila*. In België worden meer dan 90% van de *Legionella* pneumonieën veroorzaakt door *Legionella pneumophila*. Binnen deze species is serogroep 1 de meest frequente verwekker (>80%). *Legionella pneumophila* serogroep 1 kan op basis van genotypering verder onderverdeeld worden.

2.2 PATHOGENESE

2.2.1 *Legionella* pneumonie

In de bovenste luchtwegen worden ingeademde of door micro-aspiratie in de luchtwegen terechtgekomen *Legionellabacteriën* waarschijnlijk in het merendeel van de gevallen door het trilhaarepitheel verwijderd. Als zij in de alveoli terechtkomen, worden zij gefagocyteerd door macrofagen. Indien de *Legionellabacteriën* na fagocytose in staat zijn om zich intracellulair te vermenigvuldigen is de basis gelegd voor het ontwikkelen van een pneumonie: de macrofagen barsten open en er ontstaat een nieuwe cyclus, waardoor weer andere macrofagen en neutrofielen worden aangetrokken. Capillaire lekkage leidt tot oedeem. Vrijkomende cytokinen dragen bij tot een ernstige inflammatoire reactie. Virulentiefactoren en gastheerfactoren spelen een rol bij de pathogenese. De factoren die de virulentie van de bacterie bepalen zijn nog niet helemaal opgehelderd.

2.2.2 Pontiac fever

De pathogenese is nog niet geheel bekend. Er is wel een epidemiologische relatie aangetoond met verschillende *Legionellaspecies*. Er is gesuggereerd dat de verschijnselen van Pontiac fever berusten op virulentiefactoren eigen aan de *Legionellaspecies* ofwel een immunologische reactie tegen endotoxinen en niet berusten op een infectie door ingeademde, levende *Legionellabacteriën*^{4,5}.



2.3 INCUBATIEPERIODE

De incubatieperiode duurt 2 tot 19 dagen (meestal 5 tot 6 dagen)⁶⁻⁸. In 85% van de gevallen beginnen de ziekteverschijnselen binnen 10 dagen na blootstelling en in 95% van de gevallen binnen 14 dagen^{6,7}.

2.4 ZIEKTEVERSCHIJNSELEN

2.4.1 *Legionella* pneumonie

Een *Legionella* pneumonie kan klinisch niet onderscheiden worden van een longontsteking veroorzaakt door andere verwekkers. De diagnose kan alleen bevestigd worden door middel van microbiologisch onderzoek. De ziekte gaat vaak gepaard met een niet-productieve hoest met pijn op de borst. Bij 60% van de gevallen zijn er ook neuropsychologische stoornissen (hoofdpijn, lethargie, verwardheid), 25% gaat gepaard met diarree, 20% met misselijkheid en/of braken. Pleuritis en hyponatriëmie zijn beschreven bij *Legionella* pneumonie^{9,10}.

Een *Legionella* pneumonie leidt relatief vaak tot ziekenhuisopname en verblijf op intensieve zorgen¹¹. De prognose is afhankelijk van gastheerfactoren en van de snelheid van instellen van de juiste antibiotische therapie. Bij uitbraken van community-acquired *Legionella* pneumonie varieert de case fatality tussen de 0 en 25%. Herstel kan maanden tot jaren in beslag nemen, afwijkingen aan de longen kunnen lang na de acute episode worden waargeneomen¹².

Het aantal gerapporteerde gevallen in een blootgestelde populatie bij een epidemische verheffing van *Legionella* pneumonie zijn meestal laag, met een attack rate van 0,1%-5%^{13,14}.

2.4.2 Pontiac fever

Na een korte incubatieperiode van 36-48 uur krijgen patiënten acute griepachtige verschijnselen (koude rillingen, hoofdpijn, spierpijn, algehele malaise)⁸. Er zijn geen tekenen van longontsteking (ook niet radiologisch). Spontaan herstel treedt op na 2-7 dagen. De attack rate bij Pontiac fever is 50-100%¹². *Legionella* pneumonie en Pontiac fever komen zelden tegelijk in één epidemie voor.

2.5 VERHOOGDE KANS OP ERNSTIG BELOOP

Onafhankelijke prognostische risicofactoren voor opname op intensive care afdeling of sterfte gevonden: roken, temperatuur >38,5°C en bilaterale infiltraten zichtbaar op RX-thorax⁶. Mannelijk geslacht, oudere leeftijd, onderliggend lijden zoals chronische longziekte, diabetes mellitus en immunosuppressieve medicatie worden genoemd als extra risicofactor voor het ontwikkelen van een pneumonie¹⁵.

2.6 IMMUNITEIT

Cellulaire immuniteit lijkt het voornaamste afweermechanisme tegen een *Legionella* infectie. Er is geen langdurig asymptomatisch dragerschap beschreven. Het is onduidelijk of er specifieke immuniteit (humorale afweer) na *Legionella* pneumonie optreedt. Mogelijk is er sprake van species specifieke immuniteit.



3 Diagnostiek

3.1 LEGIONELLA ANTIGEN DETECTIE OP URINE

Het aantonen van Legionella antigen in de urine is de laatste jaren veruit de meest aangevraagde laboratoriumtest geworden voor de diagnostiek van *Legionella* pneumonie, voor gehospitaliseerde patiënt.

Het antigen is vroeg in het ziektebeloop aanwezig, vaak al vanaf de derde dag dat de klinische verschijnselen zich voordoen, en laat vroege diagnostiek toe. De testen zijn enkel gericht op het aantonen van antigenen van *L. pneumophila* serogroep 1. De sensitiviteit van de testen is afhankelijk van de ernst van het ziektebeeld en loopt uiteen van 50 tot meer dan 90%¹¹. De specificiteit is bijna 100%. Bij ernstige gevallen van *Legionella* pneumonie is de urineantigentest meestal positief. Een negatieve *Legionella* urine antigenetest kan voorkomen bij minder ernstige gevallen, bij voorafgaand antibiotica gebruik of bij een niet-serogroep *Legionella* infectie¹⁶.

Let wel: deze test wordt niet terugbetaald voor ambulante patiënten. In geval van een cluster van *legionella* pneumonie, kan overwogen worden om ook op ambulante basis een urine antigenetest (niet terugbetaald bij ambulante patiënten) uit te voeren (in overleg met Z&G).

NB. Sommige ELISA-testen kunnen ook antigenen aantonen van andere serogroepen dan *L. pneumophila* serogroep 1, zij het vaak minder sensitief.

3.2 MICROBIOLOGIE

Gezien antigenestesten enkel serotype 1 aantonen, is het belangrijk om steeds ook een kweek in te zetten om andere serotypes of *Legionella* species te detecteren.

Het materiaal voor kweek kan bestaan uit sputum, bronchiaal secreet, lavagevloeistof, pleuravocht, longweefsel of weefsels van andere organen.

De sensitiviteit van de kweek varieert afhankelijk van de ernst van het ziektebeeld en de ervaring van het laboratorium en loopt uiteen van 20-90%. Het voordeel van de kweek is dat de opbrengst niet afhankelijk is van het *L. pneumophila* serotype. Bovendien is het met de kweek mogelijk om ook andere *Legionella* soorten aan te tonen. Cultuur is ook van belang voor bronopsparing omdat dan klinische en omgevingsisolaten vergeleken kunnen worden.

Een *legionella* pneumonie heeft vaak een niet productieve hoest. Toch is het belangrijk om respiratoire stalen van minder goede kwaliteit (aanwezigheid van epitheelcellen) te kweken omdat de kans op een positief staal groot is. Men kan proberen om een sputum monster te induceren via aerosol met hypertoonische of isotone zoutoplossing (eventueel met salbutamol). Als de patiënt geen sputum opgeeft en/of geïntubeerd is, is een bronchoalveolaire lavage (BAL) of tracheaspoeling te overwegen vóór men met antimicrobiële therapie begint. De frequentie van bacteriële detectie neemt af met toenemende tijd tussen start antibiotica en afname staal voor cultuur¹⁶. Het is nog zinvol om respiratoire stalen voor PCR en kweek af te nemen tot maximum één week na start antibiotica, of langer indien de patiënt niet klinisch verbetert (communicatie Dr. Denis Pierard, NRC).

Het is belangrijk om steeds alle respiratoire stalen door te sturen, zelfs als de kweek negatief is. Bij een uitbraak gebeurt dit bij alle patiënten met een passende kliniek en epidemiologische link om de subtypering en eventuele matching mogelijk te maken. Ook buiten een uitbraak zal deze subtypering uitgevoerd worden bij patiënten met een positief urinair antigen of PCR, zelfs indien de cultuur negatief is.



Legionella groeit niet op de gebruikelijke voedingsbodems en moet daarom altijd expliciet aangevraagd worden. *Legionella* groeit langzaam. Het duurt minstens 24 uur (meestal 3-5 dagen) voordat enige groei op media zichtbaar wordt.

3.3 SEROLOGIE

Bij het doormaken van een *Legionella* infectie worden antistoffen gevormd die na enkele weken aantoonbaar worden. Seroconversie of (significante) viervoudige titerstijging zijn vaak pas na 3 weken aantoonbaar met een uitloop tot 3 maanden. Het tweede monster van de gepaarde sera wordt dan best na 6 weken afgenomen om voldoende tijd te geven aan de serologische respons. 80% van de patiënten heeft binnen 10 weken na de eerste ziektedag een seroconversie doorgemaakt.

De sensitiviteit van de huidige serologische bepalingen is 70-80%. Kruisreacties met *Mycoplasma* spp. en *Chlamydia* spp. zijn bekend bij MAT-bepalingen (microagglutinatietesten). Serologie is vooral waardevol voor epidemiologische studies en diagnostiek achteraf, maar is niet bruikbaar voor acute diagnostiek. Serologie is tevens niet geschikt voor monitoring van behandeling.

3.4 PCR

Het is mogelijk om via een polymerasekettingreactie (PCR) *Legionellae* aan te tonen. De PCR is gebaseerd op de amplificatie van delen van genen die specifiek zijn voor *Legionella* (in dit geval het *mip*-gen). De test lijkt een hoge sensitiviteit te kunnen bereiken, zeker bij gevallen met een mild klinisch beeld¹⁷. Over de specificiteit bestaan nog onvoldoende gegevens.

PCR laat "sequence based typing" en species identificatie toe, die belangrijk is voor epidemiologisch onderzoek.

3.5 SUBTYPERING

De subtypering van *Legionella pneumophila* is een taak van het NRC Legionella (Universitair Ziekenhuis Brussel/Hôpital Universitaire Erasme). Het wordt aanbevolen de stammen te versturen naar het NRC om ze te vergelijken met andere isolaten voor identificatie van clusters en bronopsporing.

Subtypering kan door middel van monoclonale antilichamen of door sequence-based typing (SBT). Op basis van subtypering kan gezien worden of een van de isolaten:

- > Behoort tot een virulenter subtype,
- > Geassocieerd is met andere gevallen om een cluster te kunnen identificeren,
- > Vergelijking met omgevingsstammen laat toe een bron te detecteren.

Er kan geen typering op urine uitgevoerd worden. De subtypering door monoclonale antilichamen kan enkel op de (gekweekte) stam zelf, terwijl de sequence based typing (SBT) wel kan worden uitgevoerd op een stam of een PCR-positief respiratoir staal, zelfs als de kweek negatief is. *Daarom is het belangrijk altijd respiratoire stalen te verzenden, zelfs als ze van slechte kwaliteit zijn: het is bekend dat sputumstalen die er als speeksel uitzien, toch positieve resultaten kunnen opleveren.*

Referentielaboratorium Legionella:
Universitair Ziekenhuis Brussel
Laarbeeklaan 101
1090 Brussel



3.6 DFA

Legionella kan aangetoond worden in klinische materialen via directe immunofluorescentie (DFA, direct fluorescent antibody). Nadeel van deze test is de matige gevoeligheid en de grote spreiding van de gevoeligheidspercentages (20-50%). Dit komt onder meer doordat er een hoge ondergrens voor detectie geldt, en doordat een juiste beoordeling van de fluorescentie een grote mate van expertise vereist. Deze test wordt in de praktijk zeer weinig toegepast.

Tabel 1 Kenmerken van de verschillende diagnostische testen¹⁸

Test	Voordeel	Nadeel
Cultuur	<ul style="list-style-type: none"> Klinische en omgevingsstalen Detecteert alle species en serogroepen Subtypering mogelijk 	<ul style="list-style-type: none"> Technisch moeilijk Traag (tot > 5 dagen groei mogelijk) Gevoeligheid sterk operator afhankelijk Negatief indien voorafgaande behandeling met AB Nood aan specifieke groeibodem, niet beschikbaar in elk labo
Urine antigenetest	<ul style="list-style-type: none"> Snel (zelfde dag resultaat) 	<ul style="list-style-type: none"> Kan enkel serogroep <i>L. pneumophila</i> sergroep 1 detecteren† (die wel 80% van de klinische gevallen vertegenwoordigt) Laat geen genetische vergelijking met omgevingsstalen toe Vals negatieve resultaten indien voorafgaande behandeling met AB
Serologie	<ul style="list-style-type: none"> Minder invloed door AB therapie 	<ul style="list-style-type: none"> Er is tweepuntserologie noodzakelijk voor correcte interpretatie (bij start symptomen en 6 weken later) 5 tot 10% van de bevolking heeft titer van 1:≥256 (welke geen onderscheid kunnen maken tussen <i>Legionella</i> of andere kiemen die community acquired pneumonie veroorzaken)
DFA	<ul style="list-style-type: none"> Kan op biopten worden uitgevoerd (meestal long specimen) 	<ul style="list-style-type: none"> Technisch moeilijk
PCR	<ul style="list-style-type: none"> Respiratoire stalen Kan op biopten worden uitgevoerd (meestal long specimen) Snel Subtypering mogelijk 	<ul style="list-style-type: none"> Niet alle testen zijn geaccrediteerd

† Kruisreactie is mogelijk met andere species en serogroepen

Sensitiviteit en specificiteit van elke test is sterk afhankelijk van het labo, techniek en persoon die de test uitvoert.

Tabel 2 Sensitiviteit en specificiteit van de verschillende diagnostische testen¹⁸

Test	Sensitiviteit	Specificiteit
Cultuur	20-80	100
Urine antigenetest†	70 - 100	100
Serologie	80 - 90	>99
DFA	25-75	>99
PCR	Hoog	Hoog

† Kruisreactie is mogelijk met andere species en serogroepen



4 Besmetting

4.1 RESERVOIR

Legionellaceae komen algemeen voor in waterige milieus en vochtige bodem. *Legionella* kan onder andere worden aangetroffen in zoet oppervlaktewater en (pot)aarde. *L. pneumophila* is in de natuur een obligaat intracellulair levend micro-organisme en is in staat zich in diverse eencelligen te vermenigvuldigen. Verder blijkt *Legionella* bestand tegen zeer lage pH-omgevingswaarden¹⁹.

In een kunstmatige omgeving, zoals een waterleidingssysteem, kan de bacterie zich onder de juiste omstandigheden vermeerderen. Vermeerdering treedt met name op in slijm laagjes ('biofilms') op oppervlakken die in contact met water staan en in sediment, waar ook de eencellige gastheren worden aangetroffen.

Onder de 20°C overleeft de *Legionella* bacterie, maar vermenigvuldigt zich niet. Boven de 50°C sterven de bacteriën af. Om die reden moet conform de regelgeving omtrent preventie van legionellose een koudwatersysteem een temperatuur van minder dan 20°C hebben en een warmwatersysteem een productietemperatuur boven de 60°C (veiligheidshalve 10°C boven de afsterftemperatuur).

Groei van *Legionellaceae* in een leidingwatersysteem wordt bevorderd door biofilmvorming, een temperatuur van 20-50°C, stilstand van water en accumulatie van sediment. Aarde en potgrond kunnen een bron van *Legionella* zijn²⁰.

4.2 BESMETTINGSWEG

Legionellakiemen kunnen verspreid worden via diverse aerosolproducerende systemen, zoals douches, koeltorens, whirlpools, luchtbevochtigers, individuele beademingsapparatuur.^{14,21-28} Ook biologische afvalwaterzuiveringsinstallaties kunnen een bron van Legionellapneumonie zijn.⁴⁹

De eerste stap in de besmettingroute is over het algemeen de entree van *Legionellae* in wateraerosolen. Vervolgens verdampen de aerosolen (hoe lager de relatieve luchtvochtigheid hoe sneller) waardoor ook de vrije bacteriën ingeademd kunnen worden. Andere mogelijke transmissieroutes zijn bijvoorbeeld respiratoir en medische apparatuur (vb. bedpan spoeler, aerosoltoestel, tandheelkundige eenheid), regenwater, aspiratie van drinkwater of bewerken van potgrond en compost verwerkt zijn²⁹⁻³⁴. Het is belangrijk om deze potentiële bronnen steeds na te vragen bij een melding van legionellose. De literatuur beschrijft vooral *L. longbeachae* wanneer potgrond of compost werd geïdentificeerd als bron van legionellose.

Onduidelijk blijft de infectiedosis die nodig is om ziekteverschijnselen te veroorzaken. Er is geen dosis-effectrelatie aangetoond tussen de concentratie *Legionella* bacteriën in een waterbron en de kans op ziek worden na blootstelling.

Een publicatie in de NEJM (2016) beschrijft een casus waar transmissie van persoon tot persoon wordt vermoed³⁵. Factoren die hier mogelijk een rol speelden waren ernstig klinisch beeld bij het indexgeval, nauw en intensief contact in een niet verluchte ruimte.

4.3 BESMETTELIJKE PERIODE

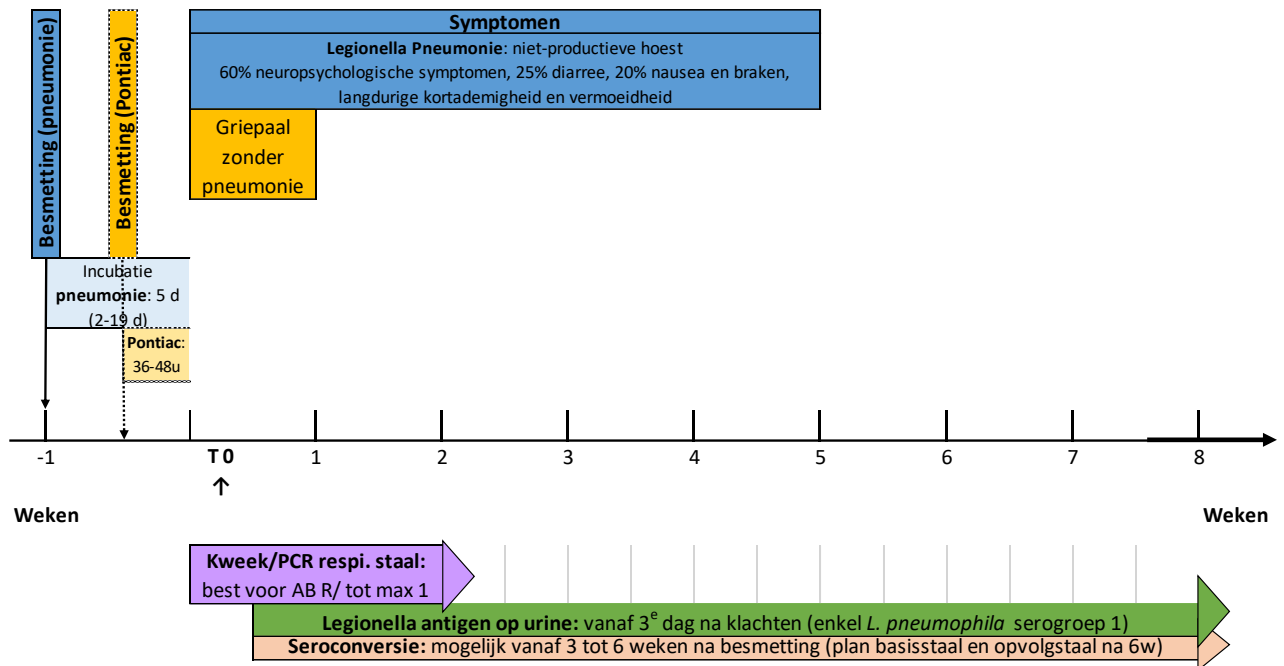
Niet van toepassing.

4.4 BESMETTELIJKHEID

Legionella is niet van persoon tot persoon overdraagbaar.



4.5 TIJDSLIJN ZIEKTEVERLOOP



5 Beheersing en desinfectie

Hiervoor wordt verwezen naar het Besluit van de Vlaamse Regering van 9 februari 2007 betreffende de preventie van de veteranenziekte op publiek toegankelijke plaatsen³⁶ (Het Legionellabesluit).

6 Verspreiding

6.1 RISICOGROEPEN

Epidemiologische risicofactoren voor het oplopen van *Legionella* pneumonie kunnen worden verdeeld in twee categorieën: persoonsgebonden risicofactoren en omgevingsfactoren. De persoonsgebonden risicofactoren verschillen niet van de risicofactoren voor het oplopen van een pneumonie veroorzaakt door een andere verwekker³⁷ (zie 2.5 Verhoogde kans op ernstig beloop).

De omgevingsfactoren zijn:

- > reizen (verblijf en overnachting buitenshuis, maar ook risico bij thuiskomst door stilstaand water thuis tijdens afwezigheid),
- > verblijf in nabijheid van aerosolproducerende systemen zoals bijvoorbeeld whirlpools, koeltorens, andere aerosolvormende industriële complexen.
- >

Het risico op *Legionella* besmetting bestaat als besmet water wordt verneveld en de aerosolen worden ingeademd. Bijvoorbeeld, in arbeidsgeneeskundige context kan gedacht worden aan het risico voor



medewerkers in de tuinbouw, tandartsen, technici van koeltorens, technici in de industrie (vernevelingsprocessen), schoonmakers (gebruik hogedrukreinigers), werknemers in de thuiszorg (weinig gebruikte douches), werk in de nabijheid van whirlpools, medewerkers van zwembaden, sauna's en campings etc. en buitenlandse dienstreizen (inclusief chauffeurs).

6.2 VERSPREIDING IN DE WERELD

Internationaal worden percentages uiteenlopend van 1-16% beschreven van CAP (community-acquired pneumonia) leidend tot hospitalisatie veroorzaakt door *Legionella* species^{11,13,21,38}. Voor België wordt dit op 5% geschat. Seroprevalentie van antistoffen tegen *L. pneumophila* in de volwassen bevolking varieert van 1-20% in verschillende onderzoeken.^{7,39}

Legionella infecties komen wereldwijd voor. Incidentiecijfers van community-acquired *Legionella* verschillen sterk, afhankelijk van het niveau van surveillance en de rapportering. Bijgevolg is een globaal prevalentie/incidentiecijfer ongekend⁴⁰.

In de Verenigde Staten worden jaarlijks een 5.000 gevallen van *Legionella* gemeld. Er is een stijgende trend sinds 2000⁴¹.

In 2015 rapporteerden 30 landen in Europa samen 7.034 gevallen (1.4/100.000), waarvan 6.573 geconfirmeerd en met een case-fatality rate (CRF) van 8%. Personen vanaf de leeftijd van 45 jaar telden voor 89% van de gevallen. Het aantal gerapporteerde gevallen is toegenomen in de periode tussen 2011 en 2015. Het hoge cijfer van 2015, het hoogst gerapporteerde sinds 2011, kon niet worden toegeschreven aan een grote uitbraak; de gevallen waren net zoals in de vorige jaren sporadisch and community-acquired. De stijgende trend (ook die in de VS) is vermoedelijk toe te schrijven aan toenemende surveillance, een verouderende populatie, toename van internationale reizen en klimaatveranderingen.

L. pneumophila serogroep 1 was het meest voorkomend pathogeen, namelijk in 81% van de cultuur-geconfirmeerde gevallen (679 op 834). De meeste gevallen waren community-acquired, 21% was reis-gerelateerd, 8% gerelateerd aan zorginstellingen en 2% werd geassocieerd aan andere settings. Het aantal reis-gerelateerde gevallen steeg met 20% in 2015 t.o.v. het jaar ervoor⁴².

6.3 VOORKOMEN IN BELGIË

In België bestaat een netwerk voor de surveillance van *Legionella* pneumonie maar niet voor de Pontiac-koorts. De surveillance van legionellose is gebaseerd op drie informatiebronnen: het netwerk van peillaboratoria, het Nationale Referentiecentrum voor legionellose en het verplichte meldingssysteem.

Sinds 2009 werd een stijging van het aantal gevallen waargenomen (zoals algemeen in Europa). Dit zou te wijten zijn aan een hogere beschikbaarheid van de urineantigeentest en een dalende prijs die onderzoek naar deze pathogeen kunnen stimuleren. Daarnaast zou een toegenomen bewustzijn bij artsen deze verhoging kunnen verklaren⁴³.

In 2015 werden er in België 196 gevallen van *Legionella* ziekte gemeld (1.7/100.000 inwoners), waarvan 172 geconfirmeerd³⁸. In Vlaanderen werden in 2015 88 gevallen gemeld, in 2016 100 gevallen⁴⁴.

Soms komen er ook uitbraken voor in Vlaanderen. In 1999 kwamen er in het verlengde van een jaarbeurs in Kapellen waar een gecontamineerde whirlpool stond opgesteld, 95 gedocumenteerde *Legionella* pneumonieën voor. (2) Vijf personen overleden ten gevolge van de ziekte. In 2016, was er een kleinere cluster (16 gevallen, waaronder 12 bevestigde gevallen) in de regio van Dendermonde, zonder dat er een gemeenschappelijke bron werd gevonden.

In Vlaanderen, de meeste gevallen van *Legionella* worden verworven buiten de gezondheidszorg, terwijl 23% in verband wordt gebracht met reizen. 5% procent werd geassocieerd met zorginstellingen.

Er zijn weinig gegevens over arbeidsgerelateerde gevallen van legionellose bekend.



7 Behandeling

De prognose van een *Legionella* pneumonie wordt sterk beïnvloed door de snelheid van instellen van de juiste therapie.

Bij sterk vermoeden (cfr. de risicogroepen beschreven in paragraaf 6.1) of zekerheid van een infectie door *Legionella* spp., moet een behandeling met een fluoroquinolone (ciprofloxacin of levofloxacin of moxifloxacin) opgestart worden, indien niet tegenaangewezen. Fluoroquinolones worden enigszins verkozen boven een behandeling met een (neo)macrolide (clarithromycine, erythromycine) of met azithromycine^{45,46}.

De richtlijnen voor community acquired pneumonia (CAP) zijn ontoereikend voor de behandeling van *Legionella pneumoniae*, aangezien atypische kiemen slechts bij onvoldoende beterschap na 48 uur worden ingedekt. Bovendien wordt de therapie dan uitgebreid met een neomacrolide, wat slechts de 2^{de} keuze vormt bij de behandeling van pneumonieën veroorzaakt door *Legionella pneumophila*.

8 Primaire preventie

8.1 IMMUNISATIE

Er is nog geen vaccin ontwikkeld.

8.2 ALGEMENE PREVENTIEVE MAATREGELEN

Bij algemene preventieve maatregelen kan men de volgende processen onderscheiden: risicoanalyse, beheersmaatregelen en correctieve maatregelen.

De preventieve maatregelen hebben tot doel om de groei van *Legionella* in luchtbevochtigingssystemen en de verspreiding van *Legionella* uit deze systemen te voorkomen. Dit betekent dat onder normale omstandigheden het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen niet noodzakelijk is.

In risicovolle situaties, waarbij onvoldoende preventieve maatregelen zijn getroffen, is het dragen van een FFP3-mond-neusmasker wel noodzakelijk.

In Vlaanderen werd de regelgeving over *Legionella* vastgelegd in het Legionellabesluit of 'Besluit van de Vlaamse Regering van 9 februari 2007 betreffende de preventie van de veteranenziekte op publiek toegankelijke plaatsen'³⁶. Sanitaire installaties worden ingedeeld in risicocategorieën. Hoogrisico-inrichtingen zijn voor het publiek toegankelijke inrichtingen die gericht zijn op de behandeling, verzorging of huisvesting van gevoelige personen. Matigrisico-inrichtingen zijn inrichtingen met een collectieve warmwatervoorziening.

Voor andere dan sanitaire installaties (koeltorens, klimaatregelingsystemen, tandheelkundige units, exposities) worden specifieke maatregelen geformuleerd in het Legionellabesluit³⁶.



9 Maatregelen naar aanleiding van een geval

9.1 BRONOPSPORING

9.1.1 Inventarisatie van mogelijke bronnen en opsporing van epidemiologische clusters

In Vlaanderen gebeurt de bronopsporing door de teams infectieziektebestrijding en milieugezondheidszorg van Zorg en Gezondheid. Het team milieugezondheidszorg inventariseert de koeltorens in een geografisch informatiesysteem.

9.1.2 Vermoedelijke bronnen in het buitenland

Het team infectieziektebestrijding meldt legionellosepatiënten die vermoedelijk besmet zijn in een verblijfsaccommodatie aan ELDSNet (European Legionnaires' Disease Surveillance Network, voorheen EWGLI). ELDSNet beheert een internationaal registratiesysteem waarin verblijfsaccommodaties (in alle landen) zijn opgenomen die geassocieerd zijn met één of meer legionellosepatiënten.

Met behulp van dit registratiesysteem worden epidemiologische clusters opgespoord waarbij patiënten uit verschillende landen betrokken kunnen zijn. Een cluster wordt gedefinieerd als twee of meer legionellosepatiënten gelinkt aan dezelfde accommodatie binnen een periode van twee jaar. ELDSNet volgt het verdere brononderzoek op en de eventueel daaruit voortvloeiende maatregelen in samenwerking met de autoriteiten van het betreffende land. Indien een verblijfs-accommodatie die geassocieerd is met twee of meer legionellosepatiënten niet meewerkt aan het onderzoek of de *Legionella* besmetting niet onder controle krijgt, wordt dit door ELDSNet gemeld aan de reissector. De reisorganisaties dragen verantwoordelijkheid voor het informeren en evacueren van de gasten van de accommodatie. Zie voor verdere informatie: European Legionnaires' Disease Surveillance Network (ELDSNet). https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ELDSNET_2017-revised_guidelines_2017-web.pdf (accessed April 26, 2018)⁴⁷.

9.1.3 Nader onderzoek bij vermoedelijke bronnen

Het team infectieziektebestrijding en milieugezondheidszorg van de regio coördineert het brononderzoek. Dit brononderzoek kan onder andere bestaan uit inspectie en risicobeoordeling van de installatie, controle van het *Legionella* beheersplan en microbiologisch onderzoek van watermonsters. De uitgebreidheid van het onderzoek is afhankelijk van de ernst van de verdenking, de aard van de vermoedelijke bron en de blootgestelde personen. Door het aantonen van een match tussen patiëntenstaal en omgevingsstaal kan meer inzicht worden verkregen in de bronnen van legionellose⁴⁸.

9.1.4 Maatregelen ter preventie van verdere ziektegevallen

Naar aanleiding van de resultaten van het brononderzoek - soms reeds in afwachting van de resultaten - worden zo nodig maatregelen genomen om (verdere) infecties te voorkomen.

De urgentie en uitgebreidheid van de maatregelen zijn onder meer afhankelijk van:

- > de waarschijnlijkheid dat de betreffende bron de ziekte veroorzaakt heeft, het type installatie, de technische staat van de installatie en kwaliteit van het beheersplan, eventuele andere potentiële bronnen waar de patiënt aan blootgesteld was;
- > de aangetoonde *Legionella* species en eventuele DNA-match met patiëntmateriaal;
- > de personen die aan de bron blootgesteld zijn.



Maatregelen kunnen bestaan uit (tijdelijke) sluiting van de aerosolvormende installatie, thermische of chemische desinfectie of het door technische aanpassingen voorkomen van verneveling van met *Legionella* besmet water. Daarnaast is het te overwegen om personen die aan een bevestigde bron zijn blootgesteld en de lokale huisartsen en specialisten hierover te informeren zodat zij alert zijn voor legionellose.

9.2 CONTACTONDERZOEK

Niet van toepassing.

9.3 MAATREGELEN TEN AANZIEN VAN PATIËNT EN CONTACTEN

Legionella is niet van mens op mens overdraagbaar, zodat isolatie- (of andere) maatregelen niet nodig zijn.

9.4 PROFYLAXE

Niet van toepassing.

9.5 WERING VAN WERK, SCHOOL OF KINDERDAGVERBLIJF

Legionella is niet van mens op mens overdraagbaar. Wering is niet van toepassing.

9.6 ZWANGERSCHAP

Er zijn geen gegevens bekend over een verhoogde vatbaarheid van zwangere vrouwen voor legionellose.

10 Overige activiteiten

10.1 MELDINGSPLICHT

Een pneumonie veroorzaakt door de legionella bacterie is een meldingsplichtige ziekte in Vlaanderen. Pontiac koorts is enkel meldingsplichtig bij het optreden van een cluster.

CRITERIA
Klinisch criterium <ul style="list-style-type: none">pneumonie
Epidemiologisch criterium <ul style="list-style-type: none">link met waarschijnlijk of bevestigd geval
Laboratoriumcriteria <i>Waarschijnlijk labocriterium</i> <ul style="list-style-type: none">eenmalig hoge titer van specifieke serumantilichamen tegen <i>L. pneumophila</i> OF



- positieve PCR voor *L. pneumophila*

Laboratoriumconfirmatie

- aantonen van *L. pneumophila* serogroep 1 antigen in urine
- OF
- isolatie van *L. pneumophila* uit respiratoire secreten, longweefsel, pleuravocht, bloed of ander steriel vocht
- OF
- viervoudige titerstijging van specifieke antilichamen tegen *L. pneumophila* (interval 6 weken)

Confirmatie besmettingsbron

- aantonen van identieke *L. pneumophila* bij patiënt en milieustaal

GEVALSDEFINITIE

Waarschijnlijk

- patiënt met passend klinisch beeld EN waarschijnlijk labocriterium
- OF
- patiënt met passend klinisch beeld EN epidemiologisch criterium

Bevestigd

- patiënt met passend klinisch beeld EN laboratoriumconfirmatie

Contact infectieziekten per provincie binnen de kantooruren:

<http://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>

Voor het dringend melden van infectieziekten kunt u buiten de kantooruren de dienstdoende arts infectieziektebestrijding bereiken op het nummer 02 512 93 89.

10.2 BESCHIKBAAR VOORLICHTINGS- EN INFORMATIEMATERIAAL

Legionellabesluit Besluit van de Vlaamse Regering van 9 februari 2007 betreffende de preventie van de veteranenziekte op publiek toegankelijke plaatsen. <https://navigator.emis.vito.be/mijn-navigator?wold=65258> (accessed April 5, 2017).

Meer informatie over *Legionella*: <https://www.zorg-en-gezondheid.be/legionella>

10.3 LITERATUUR

- 1 Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, et al. Legionnaires' Disease. *N Engl J Med* 1977; **297**: 1189–97.
- 2 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**: 337–47.
- 3 Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002; **15**: 506–26.
- 4 Wang C, Saito M, Tanaka T, Amako K, Yoshida S. Comparative analysis of virulence traits between a *Legionella feeleii* strain implicated in Pontiac fever and a strain that caused Legionnaires' disease. *Microb Pathog* 2015; **89**: 79–86.
- 5 Fields BS, Haupt T, Davis JP, Arduino MJ, Miller PH, Butler JC. Pontiac Fever Due to *Legionella micdadei* from a Whirlpool Spa: Possible Role of Bacterial Endotoxin. *J Infect Dis* 2001; **184**: 1289–92.
- 6 Lettinga KD, Verbon A, Weverling G-J, et al. Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis* 2002; **8**: 1448–54.
- 7 Den Boer JW, Yzerman EPF, Schellekens J, et al. A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. *Emerg Infect Dis* 2002; **8**: 37–43.
- 8 Yu VL, Plouffe JF, Pastoris MC, et al. Distribution of *Legionella* species and serogroups isolated by



- culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: an international collaborative survey. *J Infect Dis* 2002; **186**: 127–8.
- 9 Takiguchi Y, Nakamura M, Aotsuka N, Koseki H, Terano T, Hirai A. Bilateral pleuritis caused by Legionella micdadei. *Intern Med* 1999; **38**: 369–71.
- 10 Ryuge A, Ito Y, Yamakawa T, *et al.* Fanconi Syndrome Associated with Hyponatremia in Two Patients with Legionella Pneumonia. *Intern Med*; **55**: 3479–84.
- 11 Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; **337**: 682–7.
- 12 Jonkers RE, Lettinga KD, Pels Rijcken TH, *et al.* Abnormal radiological findings and a decreased carbon monoxide transfer factor can persist long after the acute phase of Legionella pneumophila pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; **38**: 605–11.
- 13 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.
- 14 García-Fulgueiras A, Navarro C, Fenoll D, *et al.* Legionnaires' Disease Outbreak in Murcia, Spain. *Emerg Infect Dis* 2003; **9**: 915–21.
- 15 Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996; **101**: 508–15.
- 16 Harris AM, Bramley AM, Jain S, *et al.* Influence of Antibiotics on the Detection of Bacteria by Culture-Based and Culture-Independent Diagnostic Tests in Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Feb 10;4(1):ofx014. doi: 10.1093/ofid/ofx014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5284802/>.
- 17 Mercante JW, Winchell JM. Current and Emerging Legionella Diagnostics for Laboratory and Outbreak Investigations. *Clin Microbiol Rev* 2015; **28**: 95–133.
- 18 Legionella | Diagnosis, Treatment, and Prevention | Legionnaires | CDC. <https://www.cdc.gov/legionella/clinicians/diagnostic-testing.html> (accessed April 24, 2017).
- 19 Declerck P, Behets J, Margineanu A, van Hoef V, De Keersmaecker B, Ollevier F. Replication of Legionella pneumophila in biofilms of water distribution pipes. *Microbiol Res* 2009; **164**: 593–603.
- 20 Redd SC, Lin FY, Fields BS, *et al.* A rural outbreak of Legionnaires' disease linked to visiting a retail store. *Am J Public Health* 1990; **80**: 431–4.
- 21 Barricarte A, García Cenoz M, Castilla J, Aldaz P. Current legionellosis outbreak with 139 cases in Pamplona, Spain. *Euro Surveill* 2006; **11**: E060608.1.
- 22 Bencini MA, IJzerman EPF, Bruin JP, den Boer JW. [Three patients with pneumonia due to Legionella associated with a sauna, a cooling tower and a caravan in The Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; **149**: 1973–7.
- 23 Legionellosis (Legionnaires' Disease & Pontiac Fever) - Chapter 3 - 2016 Yellow Book | Travelers' Health | CDC. In: *Yellow Book: Infectious Diseases Related to Travel*. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/legionellosis-legionnaires-disease-pontiac-fever> (accessed April 4, 2017).
- 24 Che D, Decludt B, Campese C, Desenclos JC. Sporadic cases of community acquired legionnaires' disease: an ecological study to identify new sources of contamination. *J Epidemiol Community Health* 2003; **57**: 466–9.
- 25 Hoebe CJ, Cluitmans JJ, Wagenvoort JH, van Leeuwen WJ, Bilkert-Mooiman MA. [Cold tap water as a source of fatal nosocomial pneumonia due to Legionella pneumophila in a rehabilitation center]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; **143**: 1041–5.
- 26 Ishimatsu S, Miyamoto H, Hori H, Tanaka I, Yoshida S. Sampling and detection of Legionella pneumophila aerosols generated from an industrial cooling tower. *Ann Occup Hyg* 2001; **45**: 421–7.
- 27 Meenhorst PL, van Cronenburg BJ, van Furth R. [The significance of tap water contaminated with Legionella pneumophila for the occurrence of Legionella pneumonia as hospital infection]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; **127**: 327–32.
- 28 Sabria M, Alvarez J, Dominguez A, *et al.* A community outbreak of Legionnaires' disease: evidence of a cooling tower as the source. *Clin Microbiol Infect* 2006; **12**: 642–7.
- 29 Sabria M, Yu VL. Hospital-acquired legionellosis: solutions for a preventable infection. *Lancet Infect Dis* 2002; **2**: 368–73.
- 30 Steele TW, Moore C V, Sangster N. Distribution of Legionella longbeachae serogroup 1 and other legionellae in potting soils in Australia. *Appl Environ Microbiol* 1990; **56**: 2984–8.
- 31 Hughes MS, Steele TW. Occurrence and distribution of Legionella species in composted plant materials.



- Appl Environ Microbiol* 1994; **60**: 2003–5.
- 32 Steele TW, McLennan AM. Infection of *Tetrahymena pyriformis* by *Legionella longbeachae* and other
Legionella species found in potting mixes. *Appl Environ Microbiol* 1996; **62**: 1081–3.
- 33 van Heijnsbergen E, Schalk JA, Euser SM, et al. Confirmed and Potential Sources of *Legionella* Reviewed.
Environ Sci Technol. 2015 21;49(8):4797-815. doi: 10.1021/acs.est.5b00142. Epub 2015 Apr 1.
- 34 L Rucinski SL, Murphy MP, Kies KD, et al. Eight years of clinical *Legionella* PCR testing illustrate seasonal
pattern. *The Journal of Infectious Diseases*. 2018. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy201>
- 35 L Correia AM, Ferreira JS, Borges V, Nunes A, et al. Probable Person-to-Person Transmission of
Legionnaires' Disease. *N Engl J Med*. 2016 Feb 4;374(5):497-8.
<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc1505356>
- 36 Legionellabesluit Besluit van de Vlaamse Regering van 9 februari 2007 betreffende de preventie van de
veteranenziekte op publiek toegankelijke plaatsen. <https://navigator.emis.vito.be/mijn-navigator?wold=65258> (accessed April 5, 2017).
- 37 Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for *Legionnaires' disease*. Risk factors for morbidity
and mortality. *Arch Intern Med* 1994; **154**: 2417–22.
- 38 Braun JJ, de Graaff CS, de Goey J, Zwinderman AH, Petit PL. [Community-acquired pneumonia:
pathogens and course in patients admitted to a general hospital]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004; **148**:
836–40.
- 39 Marston BJ, Plouffe JF, File TM, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring
hospitalization. Results of a population-based active surveillance Study in Ohio. The Community-Based
Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med*; **157**: 1709–18.
- 40 WHO | Legionellosis. WHO. 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs285/en/> (accessed
April 25, 2017).
- 41 Legionella | Surveillance and Reporting | Legionnaires | CDC. <https://www.cdc.gov/legionella/surv-reporting.html> (accessed April 25, 2017).
- 42 eCDC. Annual epidemiological report 2016.
http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/legionnaires_disease/surveillance/Pages/annual-epidemiological-report-2016.aspx (accessed April 25, 2017).
- 43 WIV. Legionellosis. <https://epidemio.wiv-isp.be/ID/diseases/Pages/Legionellosis.aspx> (accessed April
25, 2017).
- 44 Cijfers over meldingsplichtige infectieziekten 2006-2017 - Zorg en Gezondheid. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/cijfers-over-meldingsplichtige-infectieziekten-2006-2017> (accessed April 12, 2017).
- 45 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Thoracic Society Consensus Guidelines on the
Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. DOI:10.1086/511159.
- 46 Garcia-Vidal C, Sanchez-Rodriguez I, Simonetti AF, et al. Levofloxacin versus azithromycin for treating
legionella pneumonia: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect* 2017; published online March.
DOI:10.1016/j.cmi.2017.02.030.
- 47 European Legionnaires' Disease Surveillance Network (ELDSNet).
http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/legionnaires_disease/ELDSNet/Pages/index.aspx (accessed
April 5, 2017).
- 48 Vekens E, Soetens O, De Mendonça R, et al. Sequence-based typing of *Legionella pneumophila*
serogroup 1 clinical isolates from Belgium between 2000 and 2010. *Euro Surveill* 2012; **17**: 20302.
- 49 Loenenbach AD, et al. Two Community Clusters of *Legionnaires' Disease* Directly Linked to a Biologic
Wastewater Treatment Plant, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(10):1914-1918.
<https://dx.doi.org/10.3201/eid2410.180906>

