

Welke legionellasoorten zijn niet ziekteverwekkend?

Petra Brandsema en Marjolijn Schalk

Centrum Infectieziektebestrijding (CIb), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

Samenvatting

Er zijn tenminste 50 legionellasoorten. Naast *Legionella pneumophila* zijn er 20 andere legionellasoorten beschreven die ziekte kunnen veroorzaken. Voor 29 legionellasoorten zijn geen geassocieerde ziektegevallen aangetoond en beschreven. Door beperking van de huidige diagnostiek kunnen echter infecties door andere soorten dan *L. pneumophila* worden gemist. Hoewel sommige legionellasoorten weinig risico lijken te geven op ziekte kan de aanwezigheid van deze legionella soorten in leidingwaterinstallaties een indicatie zijn dat beheersmaatregelen voor de desbetreffende installaties niet toereikend zijn.

Inleiding

Legionellapneumonie (veteranenziekte) is een ernstige vorm van longontsteking die wordt veroorzaakt door de legionellabacterie. De bacterie kan voorkomen in watersystemen, en kan ziekte veroorzaken wanneer aërosolen met de bacterie worden ingeademd. De meest frequent voorkomende ziekteverwekker van de legionellapneumonie is *Legionella pneumophila*. Naast *L. pneumophila* kunnen ook andere soorten van de legionellabacterie ziekte veroorzaken. Deze andere soorten worden gezamenlijk ook wel *Legionella non-pneumophila* genoemd.

Als onderdeel van het beheersplan legionellapreventie worden leidingwatermonsters gecontroleerd op de aanwezigheid van legionellabacteriën. Het testen van deze watermonsters wordt gedaan met de kweekmethode volgens NEN6265. Met deze kweekmethode kunnen vrijwel alle legionellasoorten worden aangetoond. In de laatste jaren zijn nieuwe testmethoden ontwikkeld voor het aantonen van legionellabacteriën in water, zoals een PCR en de "legionella chip". Deze nieuwe methoden kunnen specifiek bepaalde legionellasoorten zoals *L. pneumophila* aantonen. In leidingwatermonsters worden met de kweekmethode vaak andere soorten dan *L. pneumophila* aangetroffen. Daardoor doet de vraag zich voor of het wenselijk is om leidingwatermonsters gericht te testen enkel op de aanwezigheid van *L. pneumophila* en andere bekend pathogene legionellasoorten (legionella soorten die ziekte kunnen veroorzaken).

De informatie in deze notitie is gebaseerd op de eerder verschenen rapporten "De betekenis van legionellasoorten voor preventiebeleid van leidingwaterinstallaties" (Versteegh 2009) en "Klinische diagnostiek van legionellapneumonie in Nederland" (Schalk 2009).

Vraagstelling

De discussie over de mogelijkheid om watermonsters gericht te testen op bepaalde legionellasoorten is aanleiding tot de vraag of er onderscheid is te maken tussen gevaarlijke en ongevaarlijke legionellasoorten. Ofwel zijn er legionellasoorten die voor zover bekend nog nooit ziektegevallen hebben veroorzaakt?

Beperkte diagnostiek

Voordat de vraag kan worden beantwoord of er legionellasoorten zijn die nog nooit ziekte hebben veroorzaakt dient een kanttekening te worden geplaatst bij de diagnostiek.

Bij het merendeel van de patiënten met een pneumonie (longontsteking) is niet bekend welke ziekteverwekker de longontsteking veroorzaakt. De huisarts behandelt een patiënt met pneumonie meestal zonder nader onderzoek naar de ziekteverwekker. Bij patiënten met pneumonie in het ziekenhuis wordt wel diagnostiek ingezet, maar ook in deze groep blijft de ziekteverwekker onbekend bij driekwart van de patiënten (Dijkstra et al 2008, ICD-code 486).

Dit betekent dat niet alle patiënten met een legionella infectie worden gediagnosticeerd. Daarnaast is een infectie veroorzaakt door *L. non-pneumophila* soorten moeilijker vast te stellen, doordat de huidige legionelladiagnostiek gericht is op het

detecteren van de meest voorkomende ziekteverwekker, *L. pneumophila*. Driekwart van de Nederlandse patiënten met legionellapneumonie wordt thans uitsluitend gediagnosticeerd met de urine antigeentest. Deze test is niet bruikbaar voor aantonen van andere legionella-soorten. Het is dus mogelijk dat bepaalde legionella soorten wel ziektegevallen veroorzaken, maar dat deze niet gediagnosticeerd worden. Door de beperking in diagnostiek zijn geen betrouwbare cijfers voor handen hoe vaak legionella-infecties door andere legionella-soorten voorkomen

Legionellasoorten gerelateerd aan ziekte

Er zijn tenminste 50 legionellasoorten bekend. Deze soorten zijn verder onder te verdelen in serogroepen. Er zijn inmiddels 21 legionellasoorten beschreven die geassocieerd zijn met humane ziektegevallen. In tabel 1 worden alle bekende legionellasoorten opgesomd, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen soorten die geassocieerd zijn met klinische gevallen en soorten die dit vooralsnog niet zijn (WHO2007, Konig 2005).

In Europa wordt circa 70% van de legionellainfecties veroorzaakt door *L. pneumophila* serogroep1. De overige serogroepen van *L. pneumophila* zijn verantwoordelijk voor 20-30% van de ziektegevallen en 2-11 % wordt veroorzaakt door *L. non-pneumophila* soorten (Ricketts 2007, Von Baum 2008). In Australië en Nieuw-Zeeland wordt ongeveer 30% van de ziektegevallen veroorzaakt door *L. longbeachae*, afkomstig uit potgrond (Yu et al., 2002). De *L. non-pneumophila* soorten die het meest frequent bij patiënten worden geïsoleerd zijn *L. longbeachae*, *L. bozemanii*, *L. micdadei*, *L. dumoffii*.

Het merendeel van bevestigde infecties met *L. non-pneumophila* wordt gezien in patiënten met een verstoorde afweer of als nosocomiale (in het ziekenhuis opgelopen) legionellapneumonie. Echter ook in patiënten zonder onderliggend medische aandoening wordt soms een legionellapneumonie veroorzaakt door *L. non-pneumophila* gevonden.

Tabel 1. Overzicht van het aantal beschreven legionellasoorten en de associatie met ziektegevallen.

| Legionellasoorten, geassocieerd met klinische gevallen | Legionellasoorten, geen klinische gevallen aangetoond* | |
|--|--|-------------------------|
| <i>L. anisa</i> | <i>L. adelaidensis</i> | <i>L. rowbothamii</i> |
| <i>L. birminghamensis</i> | <i>L. beliardensis</i> | <i>L. rubrilucens</i> |
| <i>L. bozemanii</i> | <i>L. brunensis</i> | <i>L. santicrucis</i> |
| <i>L. cincinnatiensis</i> | <i>L. busanensis</i> | <i>L. skakespearei</i> |
| <i>L. dumoffii</i> | <i>L. cherii</i> | <i>L. spiritensis</i> |
| <i>L. erythra</i> | <i>L. drozanskii</i> | <i>L. steigerwaltii</i> |
| <i>L. feeleei</i> | <i>L. drancourtii</i> | <i>L. taurinensis</i> |
| <i>L. gormanii</i> | <i>L. fairfieldensis</i> | <i>L. worsleiensis</i> |
| <i>L. hackeliae</i> | <i>L. fallonii</i> | |
| <i>L. jordanis</i> | <i>L. geestiana</i> | |
| <i>L. lansingensis</i> | <i>L. genomospecies</i> | |
| <i>L. longbeachae</i> | <i>L. gratiana</i> , | |
| <i>L. maceachernii</i> | <i>L. gresilensis</i> | |
| <i>L. micdadei</i> | <i>L. israelensis</i> | |
| <i>L. oakridgensis</i> | <i>L. jamestowniensis</i> | |
| <i>L. parisiensis</i> | <i>L. londiniensis</i> , | |
| <i>L. pneumophila</i> | <i>L. lytica (comb.nov.)</i> | |
| <i>L. sainthelensi</i> | <i>L. moravica</i> | |
| <i>L. tusconensis</i> | <i>L. nautarum</i> | |
| <i>L. wadsworthii</i> | <i>L. quateirensis</i> | |
| <i>L. waltersii</i> | <i>L. quinlivanii</i> | |

* Tot op heden geen ziektegevallen beschreven. Door beperkingen in diagnostiek kunnen infecties door andere soorten dan *L. pneumophila* onopgemerkt blijven. (WHO 2007, Konig 2005)

Nieuwe technieken voor testen van watermonsters

Nieuw ontwikkelde technieken, zoals PCR en de “ Legionella chip”, zijn snelle methoden die zich richten op het aantonen van het genoom van legionella in watermonsters. Met PCR kunnen, afhankelijk van de gebruikte methode, alle legionellasoorten of specifiek bepaalde legionellasoorten, zoals *L. pneumophila* worden aangetoond. Met de legionellachip worden alle legionellasoorten aangetoond en wordt ook aangegeven of de aangetoonde legionellabacteriën bekend zijn als ziekmakend of niet-ziekmakend. Met de kweekmethode worden alle legionella soorten aangetoond. Onduidelijk is hoe de technieken zich ten opzichte van elkaar verhouden qua gevoeligheid en specificiteit. Gegevens hierover zijn nog niet beschikbaar. In hoeverre PCR en de legionellachip lage concentraties van ziekmakende legionellabacteriën kunnen aantonen in aanwezigheid van andere bacteriën is nog onduidelijk.

Een belangrijk verschil met de kweekmethode is dat met de nieuwe technieken geen onderscheid kan worden gemaakt tussen levende en niet-levende legionellabacteriën. Een ander verschil is dat het bij kweek mogelijk is om door DNA technieken (genotypering) de legionellastam van een patiënt te vergelijken met een mogelijke bron. Bij de PCR en legionellachip is dit niet mogelijk. De techniek van genotypering is van belang voor epidemiologisch onderzoek en bronopsporing.

Discussie

De meeste gevallen van legionellapneumonie worden veroorzaakt door *L. pneumophila*. Er zijn 20 soorten *L. non-pneumophila* beschreven waarbij ziekte is aangetoond. Deze *L. non-pneumophila* soorten zijn in Europa verantwoordelijk voor circa 2-11 % van de patiënten met legionellapneumonie. Van 29 *L. non-pneumophila* soorten is tot nu toe nog geen ziektegeval aangetoond en beschreven. Door beperking van de huidige diagnostiek kunnen echter infecties door *L. non-pneumophila* worden gemist.

Leidingwatermonsters dienen te worden genomen als onderdeel van het beheersplan legionellapreventie voor een collectieve leidingwaterinstallatie. De aanwezigheid van legionellabacteriën, zowel bekend ziekmakende- als mogelijk niet-ziekmakende bacteriën kan worden beschouwd als een verhoogd risico en geeft aan dat beheersmaatregelen niet voldoende effectief zijn. Het is in deze situatie belangrijk om te kunnen vaststellen of de aangetoonde legionellabacteriën levend en dus mogelijk infectieus zijn. Dit is wel mogelijk met de kweekmethode, maar nog niet met de PCR of legionella chip. Om bij een besmette installatie snel het risico op ziektegevallen in te schatten, is het relevant om ook te onderzoeken of bekend ziekmakende legionellasoorten aanwezig zijn. Nieuwe technieken, mits voldoende gevoelig, kunnen hierin een belangrijke aanvulling zijn op de huidige methoden.

Bij bronopsporing rond patiënten met een *L. pneumophila* infectie kan men bij de waarschijnlijke bron vaak uitsluitend de minder pathogene legionellasoorten aantonen. Er kan dan ook niet zondermeer worden aangenomen dat de aanwezigheid van “ongevaarlijke” legionellasoorten geen risico op ziektegevallen oplevert.

Concluderend kan worden gesteld dat er onderscheid is te maken in pathogene en minder pathogene varianten van de legionellabacterie. De relatie tussen het voorkomen van minder pathogene varianten van legionella in leidingwatermonsters en het optreden van ziektegevallen is echter onduidelijk. Hoewel sommige soorten weinig risico lijken te geven op ziekte kunnen deze legionellasoorten dienen als indicator om de effectiviteit van beheersplannen te monitoren. Het aantonen van een niet-pathogene legionella in een collectieve leidingwaterinstallatie betekent dat er een verhoogd risico op legionellagroei is, ook van bekende pathogene varianten.

Met dank aan Marianne van der Sande (CIb/EPI) en Ans Versteegh (RIVM/IMD) voor kritisch doornemen van de notitie.

Referenties

Versteegh JFM ; Brandsema PS ; Lodder WJ ; Roda Husman AM de ; Schalk JAC ; van de Aa NGFM (2009). Betekenis van Legionella-soorten voor preventiebeleid van leidingwaterinstallaties. RIVM briefrapportnr20090318.

Schalk JAC ; Lodder WJ ; Brandsema P ; Notermans DW ; de Roda Husman AM de(2009). Klinische diagnostiek van legionellapneumonie in Nederland. RIVM rapport 20091012.

Dijkstra F, Gageldonk-Lafeber AB van, Brandsema P, Friesema IHM, Robert-Du Ry van Beest Holle M, Lubben IM van der, Wilbrink B, Meijer A, Hoek W van der, Sande MAB van der. (2008). Jaarrapportage respiratoire infectieziekten 2007/2008. RIVM briefrapport 210231003, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.

Dijkstra F, Brandsema P, van Gageldonk AB, Van der Hoek W (2009). Jaarrapportage respiratoire infectieziekten 2008. RIVM Briefrapport 210231004.

Konig C, Hebestreit H, Valenza G, Abele-Horn M, Speer CP (2005). Legionella waltersii – a novel cause of pneumonia?. Acta Paediatrica 94:1505-1518.

Ricketts KD, Joseph CA (2007). Legionnaires' disease in Europe: 2005-2006. Euro Surveill. Dec 1;12(12):

Von Baum H, Ewig S, Marre R, Suttrop N, Gonschior S, Welte T, Lück C(2008). Competence Network for Community Acquired Pneumonia Study Group. Community-acquired Legionella pneumonia: new insights from the German competence network for community acquired pneumonia. Clin Infect Dis. May 1;46(9):1356-64.

WHO (2007). Legionella and the prevention of legionellosis. www.who.int/water_sanitation_health/emerging/legionella.pdf

Yu et al., 2002, JID 186: 127-128.