

Ist das derzeitige Management der Legionellose angemessen?

Legionella pneumophila – atypisch, aber auf dem Vormarsch

Dr. med. Anca Tulbu^a, Dr. med. Frank Bally^b, Dr. med. Grégoire Christen^a

^a Service de médecine interne et soins intensifs, Hôpital Riviera-Chablais, ^b Service de Maladies Infectieuses, Hôpital du Valais et Hôpital Riviera-Chablais

Indem der Mensch Warmwasserleitungen, Bäder und Klimaanlage erfand, schuf er Lebensräume, die der Vermehrung und Verbreitung von Legionellen zuträglich sind, wodurch die Legionärskrankheit zu einem Problem für die öffentliche Gesundheit wurde.

Einleitung

Legionella pneumophila wurde erstmals 1976 beschrieben, als bei einem Treffen amerikanischer Veteranen eine Pneumonieepidemie (182 Fälle) auftrat. Nach sechs Monaten epidemiologischer Untersuchungen wurde die Exposition gegenüber kontaminierten Aerosolen aus einer Klimaanlage als Ursache ausgemacht. Kurz darauf wurde als Erreger ein Bakterium entdeckt, das man *Legionella pneumophila* nannte [1].

Legionellen sind hauptsächlich für zwei Krankheitsbilder verantwortlich:

- Das *Pontiac-Fieber*, oftmals epidemieartig und selbstlimitierend, äussert sich durch Fieber, Myalgien und bisweilen neurologische Symptome.
- Die *Legionärskrankheit* (Legionellose) zeichnet sich durch eine Pneumonie aus.



Anca Tulbu

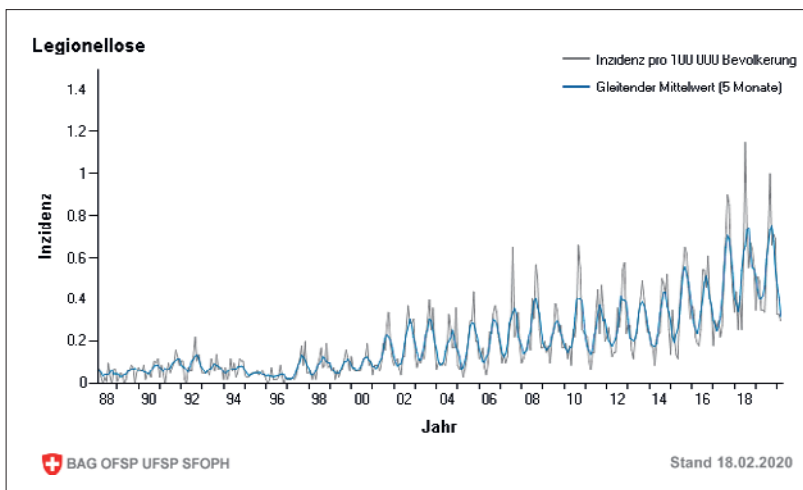


Abbildung 1: Entwicklung der in der Schweiz zwischen 1988 und 2020 gemeldeten Legionellose-Fälle: monatliche Inzidenz pro 100 000 Bevölkerung, Stand 18.02.2020 (Quelle: Bundesamt für Gesundheit [BAG], mit freundlicher Genehmigung des BAG).

Das Pontiac-Fieber ist eine häufig weder diagnostizierte noch behandelte Krankheit mit gutartigem Verlauf und nicht Gegenstand dieses Artikels.

Die häufigste humanpathogene Art ist *Legionella pneumophila*, die in den westlichen Ländern am weitesten verbreitete Serogruppe ist Serogruppe 1. Nicht durch *Legionella pneumophila* ausgelöste Legionellosen (zum Beispiel durch *Legionella micdadei*, *Legionella longbeachae*) sind in unseren Breiten und bei immunkompetenten Personen selten. Vor allem bei immunsupprimierten Personen können auch extrapulmonale Symptome auftreten (Haut- oder Weichteilinfektion, septische Arthritis am nativen Gelenk oder an der Prothese, Osteomyelitis, Endokarditis, Myokarditis, Peritonitis, Meningitis) [2, 3].

Infektionen mit *Legionella* spp. sind meist sporadisch, können aber auch infolge einer kollektiven Exposition epidemieartig auftreten. In den Sommermonaten und zum Herbstbeginn ist die Zahl gemeldeter Fälle höher [4].

In der Schweiz ist die Legionellose seit 1988 eine meldepflichtige Krankheit (Ärztin/Arzt und Labor). Zwischen 2008 und 2017 haben sich die vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) verzeichneten Fälle mehr als verdoppelt und stiegen von 219 im Jahr 2008 auf 464 im Jahr 2017 (Abb. 1).

Der Anstieg zu Beginn der 2000er Jahre ist zum Teil auf bessere Diagnosemethoden zurückzuführen (Antigennachweis im Urin, Polymerase-Kettenreaktion [PCR]), nicht aber die Zunahme in den letzten Jahren. Zwischen 2008 und 2017 wurden 81% der Diagnosen durch den Antigennachweis im Urin gestellt, 9% durch eine PCR, 8% durch kulturellen Nachweis und 2% durch serologische Methoden. Die Diagnose durch eine PCR nimmt dabei tendenziell zu [4].

In der Schweiz betreffen 70% der gemeldeten Fälle Männer, die Betroffenen sind durchschnittlich 63 Jahre alt, 90% der Legionellose-Diagnosen werden bei hospitalisierten Personen gestellt.

Europäischen und US-amerikanischen Studien zufolge gehen 2 bis 15% der ambulant erworbenen Pneumonien, die eine Hospitalisierung erfordern, auf *Legionella* spp. zurück. Die Mortalität beträgt 5 bis 15%, vor allem aufgrund von Komplikationen wie Ateminsuffizienz, septischem Schock mit Multiorganversagen oder selten Pleuraempyem, die in rund 25% der Fälle auftreten [4].

Mikrobiologische Eigenschaften, Übertragung und Infektionsprävention

Legionellen sind gramnegative, intrazelluläre Bakterien und leben im Zellinneren von Amöben in natürlicher (Seen, Flüsse) oder künstlicher aquatischer Umgebung (fliessendes oder stagnierendes Wasser) sowie im Erdboden. Sie vertragen Temperaturen zwischen 5 und 50 °C und vermehren sich im Allgemeinen bei einer Temperatur zwischen 25 und 40 °C, besonders in Warmwasserleitungen und Kühlgeräten, die ein bedeutendes Reservoir darstellen [4, 5]. Die Fähigkeit, sich in Amöben zu vermehren, begünstigt die Ausbreitung und die Resistenz gegenüber den herkömmlichen Massnahmen zur Wasserdesinfektion.

Bisher sind über 60 *Legionella*-Arten und über 70 Serogruppen bekannt [6]. *Legionella pneumophila* der Sero-Gruppe 1 ist für die meisten der in Europa und den Vereinigten Staaten diagnostizierten Fälle verantwortlich

(über 88%), bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie wurden allerdings auch die Serogruppen 2 bis 6 isoliert. Die Art mit der zweithöchsten Prävalenz, *Legionella longbeachae*, ist für Infektionen in Australien, Neuseeland und Japan verantwortlich (30,4% der Fälle) [7].

Die Übertragung erfolgt durch Einatmen von Aerosolen, die aus kontaminiertem Wasser oder Boden stammen, nicht durch Ingestion. In der Regel können Legionellen nicht von Mensch zu Mensch übertragen werden: In der Fachliteratur ist diesbezüglich nur ein einziger Fall einer möglichen Übertragung beschrieben. Aufgrund von Legionellose hospitalisierte Patienten müssen also nicht isoliert werden [4].

In der Schweiz führen Spitäler und Langzeitpflegeeinrichtungen eine Selbstkontrolle ihrer Wasserleitungen nach den geltenden Hygienevorschriften durch, üblicherweise mindestens ein- oder zweimal pro Jahr [4].

Klinisches Bild

Die Inkubationszeit der Legionärskrankheit liegt zwischen zwei und zehn Tagen. Als Risikofaktoren gelten ein Alter von über 50 Jahren, Tabakrauchen, Immunsuppression (HIV-Infektion, Krebserkrankungen, Transplantationspatienten), chronische kardiorespiratorische Krankheiten, Diabetes, Niereninsuffizienz und bestimmte immunmodulierende Behandlungen [8, 9]. Feuchte, regnerische Sommer und Gartenarbeit begünstigen die Ansteckung mehr als Reisen [10, 11].

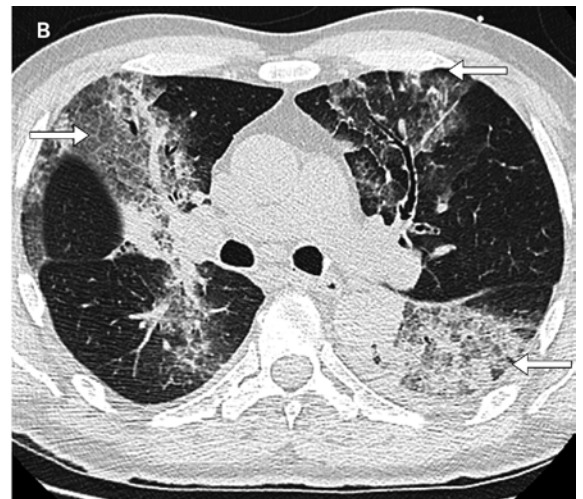
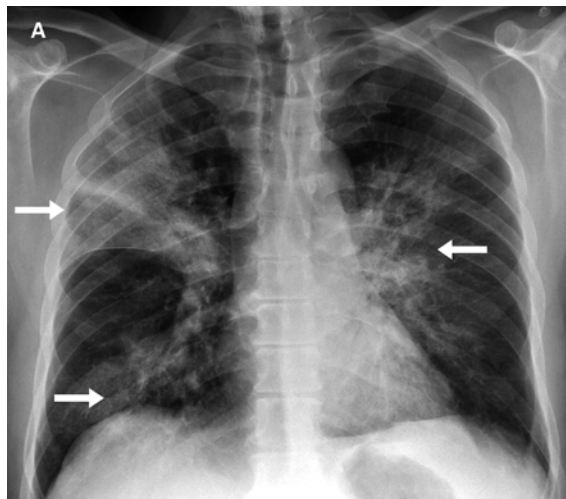


Abbildung 2: A) Röntgen-Thorax-Untersuchung: bilaterale und multilobäre Lungeninfiltrate; rechts apikal und basal, links hilär. B) Computertomographie des Thorax: multilobäre pulmonale Konsolidationen mit einem Pneumobronchogramm.

Fallbeschreibung

Ein 53-jähriger Patient ohne Komorbiditäten leidet seit fünf Tagen an Kopfschmerzen, Fieber (39 °C), Atemnot und Appetitlosigkeit und sucht darum die Notfallstation auf. In den vorangegangenen zwei Wochen ist er weder verreist und noch weist er eine besondere Exposition auf. Bei der klinischen Untersuchung werden Rasselgeräusche über der linken Lungenbasis festgestellt. Die Laboruntersuchungen ergeben eine Leukozytose (10,1 G/l), ein C-reaktives Protein (CRP) von 480 mg/l, eine Natriämie von 127 mmol/l, einen Kreatininwert von 321 µmol/l und eine Hepatozytolyse mit einer Transaminasenerhöhung auf das Doppelte der Normwerte. Die Röntgen-Untersuchung und Computertomographie (CT) des Thorax sind in den Abbildungen 2A und B dargestellt.

Der Patient wird stationär aufgenommen und zunächst empirisch mit Ceftriaxon und Clarithromycin behandelt. Der Antigenachweis im Urin auf *Legionella pneumophila* der Serogruppe 1 ist positiv. Die Diagnose einer Legionellose wird gestellt und die Behandlung auf Levofloxacin per os, angepasst an die Nierenfunktion, umgestellt. Die Behandlung dauert insgesamt 14 Tage und geht mit einer günstigen Entwicklung einher.

Die Symptome einer von *Legionella pneumophila* ausgelösten Pneumonie sind Fieber, trockener Husten und Atemnot. Das klinische Bild können auch extrapulmonale Symptome prägen, insbesondere gastrointestinaler (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall) oder neurologischer Art (Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Ataxie) [12].

Labormedizinisch können eine Erhöhung der Entzündungsmarker, eine Hyponatriämie, eine leichte oder mittelschwere Hepatozytolyse und eine Rhabdomyolyse feststellbar sein. Neben einem pulmonalen Befall kann die Legionellose auch andere Organe betreffen und sich manifestieren als: Hepatitis oder Pankreatitis, Enzephalitis oder Myelitis, Myokarditis oder Endokarditis, akute Niereninsuffizienz, Glomerulonephritis, Pyelonephritis oder renale Vaskulitis [13].

Darüber hinaus unterscheidet sich das Erscheinungsbild einer Legionellose nicht von einer anderen ambulant erworbenen Lungenentzündung.

Diagnose

Die Diagnose erfolgt klinisch und wird durch den Nachweis eines Infiltrats in der in jedem Fall indizierten Röntgen-Thorax-Untersuchung bestätigt. Andere Parameter (Blutbild, Blutzucker, Kreatinin, Leberwerte) sind besonderen oder schweren Fällen vorbehalten.

Wer sollte auf Legionellose getestet werden?

Alle Patienten mit einer ambulant erworbenen Pneumonie auf Legionellose zu testen, ist nicht zielführend, vor allem bei Personen mit gutem Gesundheitszustand, bei jüngeren Personen (<50 Jahren) und bei einer nicht schwerwiegenden Lungenentzündung. Die Diagnose durch mikrobiologischen Nachweis wird empfohlen in schweren Fällen, bei hospitalisierten oder immunsupprimierten Patienten, in Fällen, in denen die Infektion auf epidemiologischer Grundlage vermutet wird (Reise, Epidemie) [14–16], und bei einer Lungenentzündung, die nicht auf β -Lactam-Antibiotika anspricht.

Fiumefreddo et al. haben gezeigt, dass sechs klinische und Laborparameter mit dem Auftreten einer Legionellen-Infektion korrelieren: hohes Fieber, erhöhte Werte von CRP und Laktatdehydrogenase (LDH), Hyponatriämie, trockener Husten und Thrombozytopenie. Liegen weniger als zwei Parameter vor, ist eine Legionellen-Pneumonie wenig wahrscheinlich (3% der untersuchten Patienten). Eine Hyponatriämie (Na <131 mmol/l) lag bei 46% der Legionellosen vor, aber auch bei 14% der anderen Pneumonien [17].

Ein radiologischer Nachweis, der für eine Legionellose spezifisch ist, existiert nicht. Klassischerweise sind – bisweilen beidseitig – alveoläre Infiltrate festzustellen, mit fortschreitender Konsolidierung.

Mehrere mikrobiologische Diagnostiktests sind verfügbar, allerdings ist der Nachweis der bakteriellen DNS mittels PCR aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität vorzuziehen. Die PCR ist sensitiver als der Antigenachweis im Urin, erfordert aber Untersuchungsmate-

Tabelle 1: Charakteristika der diagnostischen Tests [18–21].

Charakteristika	PCR* mit Bronchialsekret	Urin-Antigentest	Kultur
Sensitivität	83–90%	70–80%*	Stark schwankend: zwischen 10% und 80%
Spezifität	>99%	>99%	100%
Zeit bis zum Resultat	Je nach Labor einige Stunden bis zu einem Tag	<1 Stunde	>3 Tage
Nachweisbare Arten	Alle Serogruppen von <i>Legionella pneumophila</i>	Nur <i>Legionella pneumophila</i> Serogruppe 1	Alle Arten und Serogruppen

* Die Sensitivität variiert je nach verwendetem Test.

rial aus den tiefen Atemwegen von hoher Qualität, das bisweilen schwierig zu gewinnen ist [18, 19]. Die Merkmale der Diagnostiktests sind in Tabelle 1 dargestellt.

- Die **PCR** wird mit pulmonalem Material durchgeführt: Sputum aus den tiefen Atemwegen, bronchoalveoläre Aspiration oder Lavage. Die PCR mit Rachen- oder Nasopharyngealabstrich wird aufgrund der geringeren Sensitivität weniger empfohlen. Mithilfe einer PCR ist im Allgemeinen nur die Art *Legionella pneumophila* nachweisbar. Der Test muss im Labor erfolgen, weshalb sich die Zeitspanne bis zum Erhalt des Ergebnisses verlängert.
- Die **Antigene im Urin** sind nachweisbar, sobald Symptome auftreten, der Test bleibt üblicherweise mehrere Wochen lang positiv. Er kann am Krankenbett erfolgen, das Ergebnis steht rasch fest. Lediglich die Art *Legionella pneumophila* der Serogruppe 1 ist nachweisbar, die Sensitivität ist dabei hoch, aber geringer als mittels PCR. Der Antigennachweis im Urin ist folglich ein akzeptabler Test in den europäischen und nordamerikanischen Ländern, in denen über 80% der Infektionen auf *Legionella pneumophila* der Serogruppe 1 zurückzuführen sind. Bei schweren oder nosokomialen Lungenentzündungen sowie in Gegenden, in denen Legionellen anderer Serogruppen häufiger sind, ist die PCR vorzuziehen.
- Die **Sputumkultur** erfolgt mithilfe spezieller Nährmedien, die Sensitivität ist jedoch gering, weshalb dieser Test in der klinischen Praxis wenig sinnvoll ist. Für epidemiologische Studien ist der kulturelle Nachweis weiterhin der Goldstandard, da er die Identifizierung der Art und der Serogruppe ermöglicht.

- **Blutkulturen** weisen eine sehr geringe Sensitivität auf und sind für die Diagnose nicht hilfreich.
- Der **serologische Nachweis** erfordert zwei Blutabnahmen im Abstand von drei bis vier Wochen. Er dient vor allem der retrospektiven Diagnose bei Epidemien.

Ist der Urin-Antigen-Test negativ, kann eine Legionellose noch nicht ausgeschlossen werden und je nach Schwere der Lungenentzündung ist eine PCR mit Bronchialsekret nötig. Sind die PCR oder der Urin-Antigentest positiv, sollte aus epidemiologischen Gründen eine Kultur angelegt werden. Antibiotika, die gegen Legionellen gerichtet sind, können abgesetzt werden, wenn der Urin-Antigentest negativ ausfällt (ausser bei schwerer Pneumonie) oder jedenfalls, wenn die PCR negativ ist.

Behandlung

Ist eine empirische, gegen *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp. und *Chlamydia* spp. wirksame Antibiotikatherapie bei jeder Pneumonie gerechtfertigt?

Der rasche Beginn einer geeigneten Antibiotikatherapie kann die klinische Entwicklung und die Überlebensrate beeinflussen [22, 23]. Sie beruht hauptsächlich auf zwei Antibiotikaklassen: den Chinolon- und den Makrolid-Antibiotika. Hierzulande können auch Tetrazykline eingesetzt werden, da die Prävalenz von *Legionella longbeachae* niedrig ist (Gefahr der Resistenz). Die wichtigsten Behandlungsstrategien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Die Leitlinien der amerikanischen Gesellschaften «American Thoracic Society» (ATS) und «Infectious Diseases Society of America» (IDSA) aus dem Jahr 2019 empfehlen für ambulante Patienten, deren allgemeiner Gesundheitszustand gut ist, eine empirische Monotherapie mit Amoxicillin (unwirksam gegen *Legionella*) oder Doxycyclin, um in erster Linie Pneumokokken wirksam zu bekämpfen. Die Monotherapie mit gegen *Legionella* wirksamen Makroliden wird nur empfohlen, falls die örtliche Pneumokokken-Resistenz unter 25% liegt (Genf, Hôpitaux Universitaires de Genève [HUG] 34%; Waadt – Centre hospitalier universitaire vaudois [CHUV] 23%; Wallis 14%) [14, 24]. Die englischen Gesellschaften empfehlen eine Antibiotikatherapie gegen *Legionella* nur bei mittelschwerer bis schwerer Lungenentzündung (CURB-65-Score ≥ 1 oder «Pneumonia Severity Index» [PSI] $>II$) oder bei klinischem Verdacht auf Legionellen-Infektion [25]. Bei Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen und bei hospitalisierten Patienten empfehlen die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie ebenso wie die IDSA/ATS-Leitlinien die

Tabelle 2: Antibiotische Behandlung der Legionellose (dokumentiert durch Antigen, PCR oder positive Kultur) [14–16, 23, 26–28].

Antibiotikum	Dosierung
Chinolone	
<i>Erste Wahl:</i>	
Levofloxacin	500 mg ein- bis zweimal pro Tag, oral oder i.v.
<i>Zweite Wahl:</i>	
Moxifloxacin	400 mg einmal pro Tag, oral
Ciprofloxacin	500 mg zweimal pro Tag, oral, oder 750 mg zweimal pro Tag in schweren Fällen
Makrolide	
<i>Erste Wahl:</i>	
Azithromycin	500 mg einmal pro Tag, oral
<i>Zweite Wahl:</i>	
Clarithromycin	500 mg zweimal pro Tag, oral oder i.v.
Tetrazykline	
Doxycyclin	Eine Initialdosis zu 200 mg, dann 100 mg zweimal pro Tag, oral

Korrespondenz:
 Dr. med. Anca Tulbu
 Service des Soins Critiques
 Hôpital Riviera-Chablais
 Route du Vieux Séquoia 20
 CH-1847 Rennaz
 anca.tulbu[at]
 hopitalrivierachablais.ch

empirische Kombination von Co-Amoxicillin und einem Makrolid oder eine Chinolon-Monotherapie [24].

Eine nicht schwerwiegende Lungenentzündung sollte den Empfehlungen zufolge fünf bis sieben Tage lang behandelt werden. Die Behandlungsdauer sollte aber an das klinische Ansprechen und den Schweregrad angepasst werden und hängt auch davon ab, ob Komplikationen auftreten. In schweren Fällen und bei immunsupprimierten Patienten kann eine bis zu 21 Tage dauernde Behandlung erwogen werden (10 Tage bei Azithromycin) [27, 28]. Derzeit tendiert man dazu, Pneumonien eher kurz mit Antibiotika zu behandeln, auch bei Legionellen-Infektionen [24].

Laut einer Studie von Garcia-Vidal et al. aus dem Jahr 2017 besteht im Hinblick auf die Wirksamkeit und die Dauer der Hospitalisierung kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Levofloxacin und mit Azithromycin [23]. Eine Studie belegt die hohe Wirksamkeit von Azithromycin [29]. Dagegen ist Clarithromycin mit einer längeren Dauer der intravenösen Behandlung und einer längeren Hospitalisierung assoziiert als Levofloxacin und Azithromycin [23].

Eine Studie von Cecchini et al. aus dem Jahr 2017 über schwere *Legionella-pneumophila*-Pneumonien bei Intensivpatienten ergab, dass Personen, die während der Intensivpflege mit einem Fluorchinolon-Antibiotikum behandelt wurden, eine geringere Mortalität aufwiesen als jene, die andere Antibiotikaklassen erhielten. Die mediane Behandlungsdauer betrug 21 Tage [26].

Laut einer Metaanalyse ist die Hospitalisationsdauer von Patienten, die mit einem Chinolon-Antibiotikum behandelt werden, signifikant kürzer als bei einer Behandlung mit einem Makrolid-Antibiotikum (drei Studien). Festgestellt wurde eine Tendenz zu einer geringeren Mortalität, einer höheren klinischen Erfolgsrate, einer kürzeren Dauer bis zum Fieberabfall und einer Verringerung der Komplikationen (jeweils ein bis zwei Studien). Der Anteil an Patienten, die mit Erythromycin, das in vitro weniger wirksam als Azithromycin ist, behandelt wurden, und der durchschnittlich höhere Schweregrad der Krankheit in der Makrolid-Gruppe könnte die Chinolon-Antibiotika begünstigt haben [30].

Angesichts der guten Bioverfügbarkeit der Chinolon-Antibiotika, aber auch der Makrolid-Antibiotika, ist die orale Verabreichung vorzuziehen. Die intravenöse Gabe bleibt Patienten mit schwerer Lungenentzündung oder jenen, bei denen eine orale Gabe nicht möglich ist, vorbehalten. Die Kombination mehrerer Antibiotika scheint keinen Nutzen zu bringen [31].

Die empirische Kombinationstherapie bei einer Pneumonie, die eine Hospitalisierung rechtfertigt, beinhaltet oftmals eher Clarithromycin (bei Nichtverfügbarkeit der intravenösen Form von Azithromycin) als ein Chinolon-Antibiotikum, um der Entwicklung von Resistenzen gegen diese Antibiotikaklasse vorzubeugen. Nachdem die Legionellose-Diagnose bestätigt wurde, ist allerdings die Behandlung mit einem Chinolon-Antibiotikum (vorzugsweise Levofloxacin) oder einem Makrolid der neuen Generation (idealerweise Azithromycin) vorzuziehen [26].

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Legionellose ist eine Infektion mit bisweilen schwerem Verlauf, deren Inzidenz zunimmt. Der rasche Beginn einer geeigneten Antibiotikatherapie verringert das Risiko von Komplikationen und die Mortalität.
- Da das klinische Bild unspezifisch ist, muss die Diagnose in Betracht gezogen werden bei Patienten, die an schwerer Lungenentzündung leiden, Begleiterkrankungen aufweisen oder von einer Reise zurückgekehrt sind, sowie im Falle einer Epidemie oder eines Nichtansprechens auf eine Behandlung mit β -Lactam-Antibiotika. Die spezifische Diagnose beruht vor allem auf dem Antigennachweis im Urin und der Untersuchung von Sekret aus den tiefen Atemwegen mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR).
- Derzeit liegt keine randomisierte Studie vor, in der die Wirksamkeit der diversen Antibiotika verglichen wird. Vorzugsweise sollten aber Fluorchinolon- (Levofloxacin, Moxifloxacin) oder Makrolid-Antibiotika (insbesondere Azithromycin) eingesetzt werden.
- Die Schweizer Leitlinien empfehlen bei schwerer Lungenentzündung eine empirische Kombinationstherapie, die Clarithromycin beinhaltet. Nach Bestätigung einer Legionellose ist die Behandlung mit einem Chinolon-Antibiotikum (Levofloxacin, Moxifloxacin) oder der Umstieg auf Azithromycin vorzuziehen.

Perspektiven

Mit Blick auf die Zukunft besteht die Herausforderung darin, die Gründe für den Anstieg der Prävalenz von Legionellosen zu erkennen und diagnostische Methoden zu finden, die einen Nutzen in der medizinischen Grundversorgung bringen.

Verdankung

Wir bedanken uns bei Dr. med. Elodie Senggen, Klinik für Radiodiagnostik, Spital Riviera-Chablais, für ihre Mitarbeit und Interpretation der radiologischen Untersuchungen sowie bei Dr. sc. nat. Alexis Dumoulin, Stv. Chefbiologe am Zentralinstitut der Spitäler in Sitten, Labor für Mikrobiologie, für seinen Beitrag zu den Charakteristika der verschiedenen diagnostischen Tests, die für die Legionellose verwendet werden.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2020.08482>.