

Legionellen- Pneumonie

Consensus Statement

Autoren: Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Petra Apfalter, Univ.-Prof. Dr. Ojan Assadian, Priv.-Doz. Dr. Rainer Gattringer, Univ.-Prof. Dr. Andrea Grisold, Univ.-Prof. Dr. Marco Idzko, OphysR. Dr. Ursula Karntaler, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Priv.-Doz. Dr. Daniela Schmid, Univ.-Prof. DI Dr. Regina Sommer, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Ing. Johannes Zmill.



Österreichische Gesellschaft für
Infektionskrankheiten und Tropenmedizin



Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit



Österreichische Gesellschaft für Hygiene,
Mikrobiologie und Präventivmedizin



Univ.-Prof.
Dr. Florian Thalhammer
Klin. Abt. für Infektionen und
Tropenmedizin, Univ.-Klinik für
Innere Medizin I, MedUni Wien



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Christoph Wenisch
4. Medizinische Abteilung
mit Infektiologie, SMZ Süd
KfJ-Spital der Stadt Wien



Univ.-Prof.
Dr. Franz Allerberger
Österreichische Agentur für
Gesundheit und Ernährungs-
sicherheit (AGES), Wien



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Petra Apfalter
Institut für Hygiene,
Mikrobiologie und Tropen-
medizin, Ordensklinikum
Linz Elisabethinen, Linz



Univ.-Prof.
Dr. Ojan Assadian
Univ.-Klinik für Kranken-
haushygiene und Infektions-
kontrolle, MedUni Wien

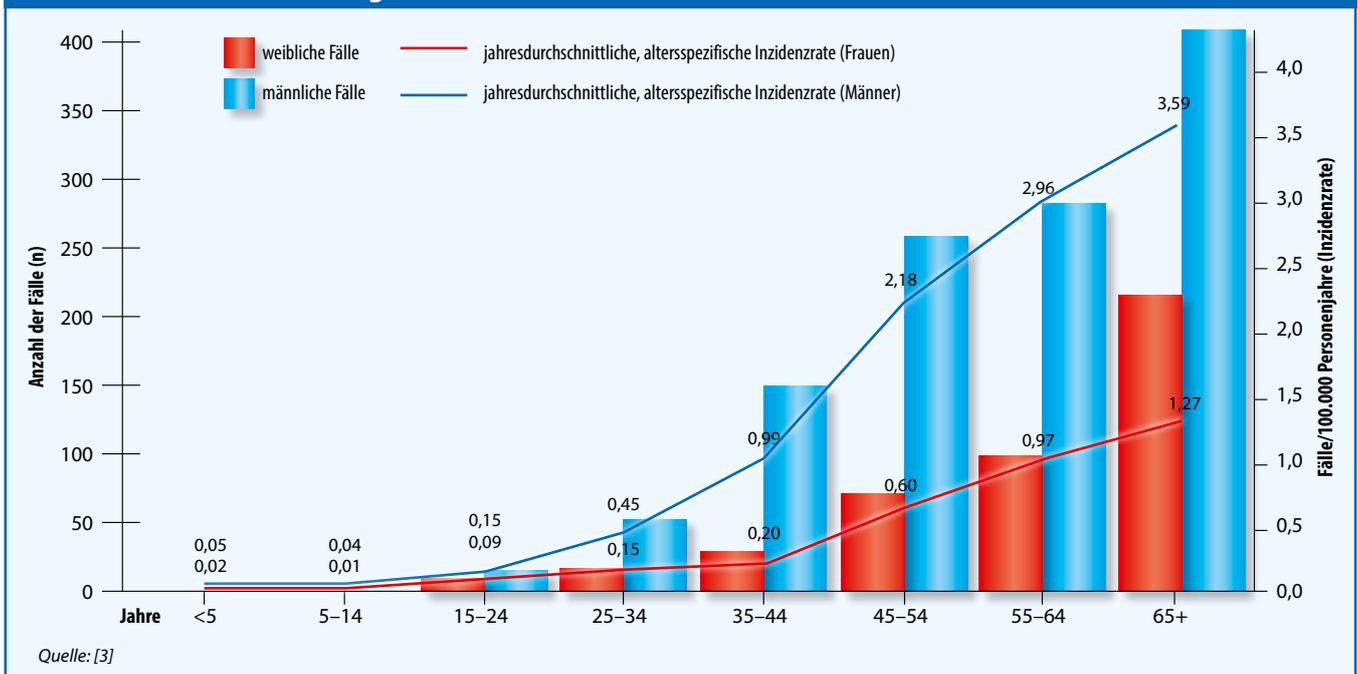
1. Epidemiologie

Die Inzidenz der Legionellen-Pneumonie ist in den letzten Jahren europaweit, auch in Österreich, gestiegen. So betrug die Zahl der beim „European Centre for Disease Prevention and Control“ (ECDC) gemeldeten Fälle im Jahr 2013 5.830, im Jahr 2016 bereits 7.069 [1]. In Österreich ist die Zahl der gemeldeten Legionellen-Pneumonien von 100 im Jahr 2013 auf 218 im Jahr 2017 gestiegen. Zwischen 2016 und 2017 gab es einen Anstieg von 161 auf 218 Fälle – eine Steigerung um 35%. Im Gegensatz dazu ist jedoch die Zahl der Todesfälle nicht gestiegen, sondern sogar gesunken. Waren es 2013 14 Todesfälle (Letalität 14%), so betrug die Zahl der Todesfälle 2017 10, was einer Letalität von 4,6% entspricht [2]. Die Inzidenz der Legionellen-Pneumonie nimmt mit steigendem Lebensalter zu, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen (Verhältnis ca. 2–3:1; s. Abb. 1) [3].

Es gibt mehrere Faktoren, die für den Anstieg der Legionellen-Pneumonien in Österreich verantwortlich sein dürften:

- Zunächst führt der vermehrte Einsatz von Schnelltests bei Patienten mit Pneumonie zu mehr Diagnosen (hier erfolgt der qualitative Nachweis von *Legionella-pneumophila*-Antigenen in Harnproben der Patienten).
- Seit 2014 besteht für Laboratorien eine Verpflichtung zur elektronischen Meldung von Legionellen-Pneumonien (bzw. von Befunden, die für Legionellen-Pneumonien sprechen).
- Doch die oben genannten Punkte erklären nicht den gesamten Anstieg. Ein Teil des Anstiegs könnte mit der globalen Klimaveränderung zusammenhängen [4]. So wurde 2014 ein Zusammenhang zwischen einem besonders warmen, feuchten Sommer und einer erhöhten Fallzahl in den Niederlanden und England festgestellt [5]. Im Frühjahr und Sommer

Abb. 1: Lebenserwartung und Komorbiditäten/Risikofaktoren





Priv.-Doz.
Dr. Rainer Gattringer
Institut für Hygiene,
Mikrobiologie und Tropen-
medizin, Ordensklinikum Linz
Elisabethinen, Linz



Univ.-Prof.
Dr. Andrea Grisold
Institut für Hygiene,
Mikrobiologie und Umwelt-
medizin, MedUni Graz



Univ.-Prof.
Dr. Marco Idzko
Klin.-Abteilung für
Pulmologie, Univ.-Klinik
für Innere Medizin II,
MedUni Wien



Dr. Ursula Karnthaler
Geschäftsstelle Landes-
sanitätsdirektion,
Magistratsabteilung 15 -
Gesundheitsdienst
der Stadt Wien



Univ.-Prof.
Dr. Cornelia Lass-Flörl
Division Hygiene und Med.
Mikrobiologie, Dept. für
Hygiene, Mikrobiologie
und Sozialmedizin,
MedUni Innsbruck

2017 beobachtete man in vielen europäischen Ländern, auch in Österreich, eine Zahl der gemeldeten Fälle von Legionellen-Pneumonie, die um bis zu 40% über der erwarteten Fallzahl lag.

Die Übertragung von Legionellen auf den Menschen erfolgt in erster Linie durch aerosolisiertes Wasser [6]. Die Klimahypothese besagt, dass in besonders warmen, feuchten Sommern

schon das Durchfahren einer Pfütze mit einem Auto genügen kann, um genügend Wasser für eine Ansteckung zu aerosolisieren [4, 7].

In Österreich gibt es ein West-Ost-Gefälle; die (auf die Bevölkerungszahl bezogene) Inzidenz in Vorarlberg und Tirol ist mehr als doppelt so hoch wie in Niederösterreich oder dem Burgenland [2]. Dazu passt auch, dass die Schweiz bei etwa gleicher Einwohnerzahl erheblich mehr Legionellen-Pneumonien hat

Fact Box Legionellen

Legionellen sind strikt aerobe, keine Sporen bildende, bewegliche, gramnegative (jedoch in der Gramfärbung nur schlecht darstellbare) Stäbchen, die ein warmes, feuchtes Milieu bevorzugen. Sie kommen daher in fast allen natürlichen wässrigen bzw. feuchten Milieus wie Sedimenten, feuchten Böden, Humus, Kompost, Mischerde für Topfpflanzen, Schlamm und sogar Meerwasser vor, allerdings zumeist nur in geringer Zahl. Zu beachten ist, dass Legionellen in ihrem natürlichen Ökosystem in der Regel keine Probleme verursachen. Es ist vielmehr der Mensch, der durch bestimmte Einrichtungen gesteigerten Komforts (Warmwassersysteme, offene Kühltürme, Whirlwannen und dergleichen) ökologische Nischen geschaffen hat, die eine Vermehrung und Verbreitung von Legionellen begünstigen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist im Allgemeinen nicht zu befürchten und wurde erst einmal beschrieben [8].

Eine optimale Vermehrung von Legionellen findet bei Temperaturen zwischen 25 und 45°C statt, sie können aber Temperaturen um die 5°C und kurzzeitig auch Temperaturen bis 60°C überleben. Sie vermehren sich eher langsam, mit einer Verdoppelungszeit von vier Stunden.

Legionellen vermehren sich normalerweise innerhalb von freilebenden Amöben bzw. in menschlichen

Quelle: [6]

Makrophagen (duales Wirtssystem) und nutzen andere Mikroorganismen als Nahrungsquelle. Infizierte Amöben sind für die Übertragung von Legionellen von Bedeutung, da Legionellen spezielle Virulenzfaktoren, die sie für eine Infektion des Menschen benötigen, erst bei intrazellulärer Vermehrung aktivieren. Legionellen in Amöbenzysten sind resistent gegenüber Schwankungen von Temperatur und pH-Wert und können sogar manchen Bioziden widerstehen. Die in Trinkwasser, das an Abnehmer abgegeben wird, zulässige Konzentration an Chlor ($\leq 0,3 \text{ mg/L Cl}_2$) genügt nicht, um Legionellen sicher abzutöten. (Wenn eine Sanierung mit chlorbasierten Verfahren durchgeführt wird, muss die Konzentration an freiem Chlor nach 30 Minuten Reaktionszeit mindestens $0,3 \text{ mg/L}$ betragen und darf $0,5 \text{ mg/L}$ nicht übersteigen.)

In Wasserverteilungssystemen bieten die stets vorhandenen Beläge und Biofilme Legionellen mit ihren speziellen Nährstoffansprüchen sowohl eine optimale Lebensgrundlage als auch einen gewissen Schutz vor chemischen Noxen wie Chlor. Ein spezielles Problem in älteren Gebäuden, das nicht immer kausal gelöst werden kann, können auch Totleitungen sein. In Aerosolen enthaltene Legionellen können sich über große Distanzen verbreiten.



Priv.-Doz.
Dr. Daniela Schmid MSc
Österreichische Agentur für
Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES), Wien



Univ.-Prof. DI
Dr. Regina Sommer
Institut f. Hygiene u. Angewandte Immunologie
– Wasserhygiene, Zentrum f. Pathophysiologie, Infektiologie u. Immunologie, MedUni Wien



Univ.-Prof.
Dr. Günter Weiss
Infektiologie, Immunologie, Rheumatologie, Pneumologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, MedUni Innsbruck



Ing. Johannes Zmill
SSC Betrieb – Technisches Facility Management, Generaldirektion der Unternehmung Wiener Krankenanstaltenverbund, Wien

als Österreich – im Jahr 2017 waren es knapp 500 (wobei der Anstieg um 35% gegenüber 2016 genau jenem in Österreich entspricht). Eine Erklärung für diese geografischen Unterschiede gibt es derzeit nicht.

Der Anstieg von Legionellen-Pneumonien – aufgrund der mittlerweile ausgezeichneten Surveillancesysteme in den österreichischen Spitälern – ist nicht auf vermehrtes Auftreten in Krankenhäusern zurückzuführen (der Anteil von Krankenhaus-assoziierten Legionellen-Pneumonien betrug früher ca. ein Drittel und ist nunmehr auf 3% abgesunken, und bei nosokomialen Fällen gibt es kein West-Ost Gefälle), sondern vielmehr auf eine Zunahme der ambulanten und reiseassoziierten Fälle (wobei es keine Assoziation mit einem bestimmten Land oder einer bestimmten Region gibt).

Die häufigste Infektionsquelle, die bei Ausbrüchen beschrieben wurde, waren kleine, mit Ventilatoren betriebene Kühltürme, sogenannte Rückkühlwerke, die im Zusammenhang mit der steigenden Anzahl von Klimaanlageanlagen, z.B. beim Neubau von Bürohäusern, zweifellos eine zunehmende Rolle spielen [6]. Dazu passt auch, dass die höchsten Fallzahlen in den Sommermonaten vorkommen [3].

Key-Points für die Praxis:

- Zwar hat die Zahl der Legionellen-Pneumonien in Österreich wie auch international zugenommen, die Mortalität ist jedoch gesunken, sogar in absoluten Zahlen.
- Die Zahl der nosokomialen Legionellen-Pneumonien ist seit vielen Jahren unverändert.
- Die erhöhte Inzidenz ist neben der vermehrt angewandten spezifischen Diagnostik (v.a. Schnelltests) vor allem auf ambulante und reiseassoziierte Infektionen zurückzuführen.

2. Diagnostik

2.1 Kultur

Der kulturelle Legionellen-Nachweis gilt in der mikrobiologischen Diagnostik der Legionellen-Pneumonie nach wie vor als Goldstandard. Geeignetes Probenmaterial hierfür ist respiratorisches Sekret, das aus dem unteren Respirationstrakt

durch endotracheale Absaugung (über Ventilationstubus, Tracheostoma), Bronchoskopie oder bronchoalveoläre Lavage (BAL) gewonnen wird. Bei Vorliegen eines produktiven Hustens erwies sich auch das spontan oder durch Provokation expektorierte respiratorische Sekret (i.e. Sputum) als akzeptable Alternative zu den invasiv gewonnenen Sekretproben [9]. Nur in seltenen Fällen werden Lungenabstrich (post mortem), Lungenbiopsat und Blutproben zur kulturellen Untersuchung herangezogen.

Die Sensitivität variiert abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und von der Tiefe im Respirationstrakt, in der das Sekret für die Untersuchung gewonnen wird, zwischen <10% und 80%. Eine Antibiotika-Vorbehandlung, d.h. eine Legionellen-wirksame Antibiotikatherapie, eingesetzt vor Probengewinnung, erschwert bzw. verunmöglicht einen kulturellen Nachweis von Legionellen im respiratorischen Sekret [10, 11]. Die Spezifität liegt bei nahezu 100%. Wird die kulturelle Untersuchung bei Patienten durchgeführt, bei denen eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine Legionellen-Pneumonie vorliegt (typische klinische und anamnestische Kriterien, hoher Legionellen-CAP-Score; s.u. Punkt 3.1), ist der negative Vorhersagewert des kulturellen Testverfahrens für einen sicheren Ausschluss einer Legionellen-Infektion zu niedrig (36–72%); d.h. eine negative Legionellen-Kultur soll ausschließlich in Zusammenschau mit dem Ergebnis des Harnantigen-Tests interpretiert werden; hingegen liegt der positive Vorhersagewert der kulturellen Untersuchung beim Patienten mit einem hohen Legionellen-CAP-Score bei ~100% [10-12].

Die Dauer des kulturellen Nachweisverfahrens stellt in der klinischen Diagnose einen Nachteil dar; die maximale Bebrütungszeit beträgt zehn Tage; bei Vorliegen einer Legionellen-Pneumonie und adäquatem respiratorischem Probenmaterial ist bereits nach drei bis fünf Tagen eine Koloniebildung zu erwarten. Der kulturelle Nachweis ermöglicht die Isolat-basierte Legionellen-Speziesbestimmung (mittels Latex-Agglutination, MALDI-TOF) und im Fall von *Legionella pneumophila* weitere Stammcharakterisierung durch Serotypisierung (Serogruppe, Sg 1–15 und MAb-Subgruppe) und Genotypisierung mittels Ganz-Genomsequenzierung. Letztere Typisierungsmethode analysiert das speziesspezifische Allel-

Muster des Kerngenoms, das mit dem der Legionellen-Wasserisolate aus epidemiologisch-assoziierten wasserführenden Systemen verglichen wird [13]. Hiermit kann die Infektionsquelle – das Legionellen-Reservoir – sowohl bei einzelnen Fällen als auch bei Ausbrüchen identifiziert werden [10, 11].

2.2 PCR-Verfahren

Die Untersuchung des respiratorischen Sekrets auf Legionellen-Nukleinsäure mittels PCR-basierter Testverfahren (gegenwärtig zumeist Real-Time-PCR) stellt ein weiteres direktes Nachweisverfahren dar. Sekret aus dem unteren Respirationstrakt – adäquat gewonnenes Sputum (s.o.), Bronchialsekret oder BAL-Flüssigkeit – sind das geeignete Probenmaterial. Die Sensitivität dieses Tests ist wie beim kulturellen Testverfahren bestimmt durch den Schweregrad der Legionärskrankheit und die Tiefe, in der das Sekret aus dem respiratorischen Trakt gewonnen wurde, und variiert zwischen 30 und 100%. Die meisten PCR-basierten molekularen Nachweisverfahren zeichnen sich durch hohe Spezifität aus (~100%). PCR-basierte Testverfahren liefern innerhalb weniger Stunden nach Probengewinnung Resultate mit Angabe zur Legionella-Spezies [10, 11].

2.3 Legionellen-Harnantigen

Die Entwicklung von Testverfahren zur Legionellen-Antigendetektion im Harn hat die Legionellen-Diagnostik vereinfacht und beschleunigt. Die Ausscheidung von Antigen im Harn beginnt bei Legionellen-Infektion ca. 24 Stunden nach Einsetzen der Symptomatik und dauert einige Tage bis Wochen an. Als Testmethoden kommen der Enzymimmunoassay (EIA/ELISA) und der „Lateral-Flow Immunoassay“, zu dem auch der immunchromatographische Schnelltest (LFA/ICT) gehört, zur Anwendung. Laut Angaben aus Herstellerstudien liegt die Sensitivität der ELISA- und ICT-basierten Harnantigen-Tests im Vergleich zur Kultur bzw. im Vergleich zum ELISA-basierten Harnantigen-Test zwischen 87 und 97%, die Spezifität zwischen 86 und 100% [14]. Nach Ergebnissen einer Metaanalyse aus dem Jahr 2009 von klinischen Studien betreffend Testcharakteristika der EIA-, ELISA- und LFA/ICT-basierten Legionella-Harnantigen-Tests im Vergleich zum kulturellen und serologischen Testverfahren als Referenz liegt die gepoolte Sensitivität der EIA-, ELISA- und LFA/ICT-basierten Tests bei 74% und die Spezifität bei 99% [15]. Stratifiziert man nach Testmethode, zeigt sich bei ELISA-basierten Tests eine Sensitivität von 78% und bei ICT-basierten Tests von 86% (79%–94%) [15]. Durch Legionellen-Antigenkonzentrierungsverfahren, z.B. mittels Ultrafiltration, erreicht man eine deutliche Erhöhung der Sensitivität bis zu 90%, gemäß Angaben einer Übersichts-

arbeit zur Legionellen-Labordiagnostik aus dem Jahr 2015 [11]. Die Spezifität liegt für alle Harnantigen-Testmethoden (EIA/ELISA, ICT) bei annähernd 100% [15]. Geht man von der geringen Prävalenz der Legionellen-Pneumonie in der Allgemeinbevölkerung aus (2017: gemeldete Inzidenz von 2,5 Fällen pro 100.000 Bevölkerung), ist zu bedenken, dass der Vorhersagewert eines positiven Harnantigen-Tests für die Diagnosefindung nur bei Vorliegen der für die Legionellen-Pneumonie typischen klinischen Kriterien (Legionella-CAP Score ≥ 4 assoziiert mit einer 66% Legionellose-Wahrscheinlichkeit; s. Punkt 3.1) verlässlich hoch ist; bei nicht entsprechenden klinischen oder anamnestischen Kriterien sollte jedenfalls das positive Ergebnis des Legionellen-Harnantigen-Tests kritisch hinterfragt und auch andere Pneumonie-Erreger in Betracht gezogen werden (niedrige Prävalenz einer nachzuweisenden Krankheit = niedriger PPW). Angaben zu klinischen Kriterien auf Zuweisung bzw. Probenbegleitschein sind für das untersuchende Labor zur Ergebnisinterpretation sehr hilfreich (der Probenbegleitschein der AGES ist diesbezüglich adaptiert).

Die Sensitivität ist bei allen validierten Harnantigen-Tests der Spezifität unterlegen (70–90%) [11]; bei einem Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Legionellen-Pneumonie (Legionella-CAP-Score ≥ 4) liegt der Vorhersagewert für den negativen Harnantigen-Test zwischen 63 und 84%. Es ist empfehlenswert, bei diesen Patienten die Ergebnisse der kulturellen und molekularen Untersuchungen des respiratorischen Sekretes auf Legionellen und andere Pneumonie-Erreger jedenfalls abzuwarten, bevor ein Ausschluss einer Legionellen-bedingten Pneumonie in Erwägung gezogen wird. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass der Großteil der verfügbaren Harnantigen-Tests ausschließlich das Antigen von *L. pneumophila* der Sg 1 detektiert [3]. Zur Verlaufskontrolle ist die Bestimmung des Legionellen-Antigens im Harn NICHT geeignet.

2.4 Serologie

Der indirekte serologische Nachweis einer Legionellen-Infektion, auf Basis von ELISA oder indirektem Immunfluoreszenz-Assay, findet im klinischen Alltag für die Bestätigung einer floriden Infektion mit Legionellen keine Anwendung mehr. Wird zwar ein singularer hoher Titer von *L.-pneumophila*-Sg-1-spezifischen Antikörpern in der EU-Falldefinition noch als Laborkriterium eines wahrscheinlichen Falles akzeptiert (Achtung: missverständlich bei präexistierender hoher Seroprävalenz), gilt jedoch nur ein signifikanter Titer-Anstieg (vierfach) im Serumpaar (Akut- und Konvaleszenz-Phase mit 3–10 Wochen Abstand) als bestätigendes Laborkriterium. Dieses Testverfahren wird auf Basis

seiner geringen Sensitivität (nicht alle Fälle weisen eine Serokonversion auf), geringen Spezifität (hohe Kreuzreaktivität) und fehlenden Zeitgerechtigkeit und in Anbetracht ausreichend verfügbarer Testverfahren zum direkten Erregernachweis mit rasch verfügbaren Ergebnissen (Harnantigen-Test, PCR) bald nur mehr in retrospektiven epidemiologischen Studien zu finden sein [10, 11].

Key-Points für die Praxis:

- Drei Nachweisverfahren bestimmen gegenwärtig die Labor-Diagnostik der Legionellen-Pneumonie: die kulturelle Untersuchung, die auf Nukleinsäure-Amplifikationstechnik basierte molekulare (real-time PCR) Untersuchung des respiratorischen Sekrets aus dem unteren Respirationstrakt (adäquat gewonnenes Sputum, Bronchialsekret, BAL-Flüssigkeit) und die Untersuchung einer Harnprobe auf Legionellen-Antigen.
- Alle drei Testverfahren haben ihre Stärken und Limitationen.
- Im Patientenkollektiv mit klinischen und anamnestischen Kriterien einer Legionellen-Pneumonie (hoher Legionellen-CAP-Score) ist der Harnantigen-Test in Anbetracht des hohen positiven Vorhersagewertes, der einfachen Anwendbarkeit, raschen Ergebnisverfügbarkeit und nicht invasiven Probengewinnung das Testverfahren der ersten Wahl.
- Bei Patienten mit hohem Legionellen-CAP-Score ist ein

negativer Harnantigen Test (negativer Vorhersagewert: 68–84%) stets in Zusammenschau mit den Ergebnissen der kulturellen und molekularen Untersuchung des respiratorischen Sekretes zu interpretieren.

- Die Legionellen-Kultivierung ist epidemiologisch relevant für die Ganzgenom-basierte Stamm-Charakterisierung.
- Die Serologie ist für den klinischen Alltag von geringer Praktikabilität.

3. Klinik und Therapie

3.1 Klinik

Das klinische Bild einer Legionellen-Erkrankung reicht von gänzlich asymptomatischem Verlauf über grippeähnliche Symptome – wie Kopfschmerzen, Fieber, Müdigkeit, Bewegungsstörungen, Schüttelfrost – bis hin zu lebensgefährlichen Verläufen. Die klassische Trias besteht aus Pneumonie, Durchfall und Verwirrtheit, wobei Durchfall bei 25 bis 50%, Verwirrtheit bei 20 bis 35% der Patienten auftritt. Die Inkubationszeit liegt bei zwei bis zehn Tagen [16]. Häufig findet sich bei Diagnose eine Hyponatriämie.

Es gibt zwei unterschiedliche Krankheitsbilder: die Legionellen-Pneumonie und das sogenannte Pontiac-Fieber, eine akute, fieberhafte Erkrankung ohne Lungenentzündung [6].

Tab. 1: Legionellen-Pneumonie vs. Pontiac-Fieber

| | Legionellen-Pneumonie | Pontiac-Fieber |
|----------------------|---|-------------------------|
| Attack-Rate* | niedrig (<1%) | hoch |
| Inkubationszeit | meist 2–10 Tage | 24–48h |
| Symptome | Husten Fieber >39°C Durchfall Verwirrtheit | grippeähnliche Symptome |
| Thoraxröntgen | Infiltrate | unauffällig |
| Dauer der Erkrankung | Wochen | 2–5 Tage |
| Diagnose | Harnantigen-Test Kultur PCR | Harnantigen-Test |
| Therapie | Chinolone, Makrolide, ev. Doxycyclin oder Tigecyclin | symptomatisch |
| Letalität | ca. 10% | nicht erhöht |
| Meldepflicht A/D/CH | ja | nein |

* Wahrscheinlichkeit der Infektion bei einer nicht immunen, exponierten Person
Quelle: [6]

Tabelle 1 zeigt die Unterschiede zwischen diesen Krankheitsbildern.

Darüber hinaus gibt es noch andere, extrarrespiratorische Manifestationen, wie z.B. Wundinfektionen beim Baden. Die Häufigkeit solcher Manifestationen ist unbekannt, ebenso ihre Inkubationszeit. Schließlich ist noch die inapparente Serokonversion zu nennen, die Schätzungen zufolge ca. 100-mal häufiger vorkommt als die Legionellen-Pneumonie [17].

Laut Literatur erkranken 0,2 bis 4,7% der infizierten Personen. Von den erkrankten Personen versterben ca. 10% [6, 18].

Der Schweregrad der Legionellen-Pneumonie ist zumeist hoch. So zeigte eine Studie aus Deutschland, dass von 17 Fällen keiner ambulant, fünf auf der Normalstation und die restlichen zwölf auf der ICU behandelt wurden [19].

Da die Diagnostik einer Legionellen-Pneumonie nicht immer ganz einfach ist, wurde ein Legionellen-CAP-Score entwickelt. Er besteht aus den folgenden sechs Parametern (ein Punkt pro erfülltem Parameter):

- Körpertemperatur $>39,4^{\circ}\text{C}$
- Kein Sputum
- Natrium $<133\text{mmol/L}$
- LDH $>225\text{U/L}$
- CRP $>187\text{mg/L}$
- Thrombozyten $<171\text{G/L}$

In einer Studie hatten Patienten mit einem Score von 0 oder 1 nur in 3% eine Legionellen-Pneumonie, Patienten mit einem Score ≥ 4 hingegen in 66% [20].

Um die Zahl der Legionellen-Tests auf jene Patienten zu beschränken, bei denen ein klinischer Verdacht besteht, sollte einerseits der Score Verwendung finden, andererseits können folgende Parameter speziell berücksichtigt werden:

- Anamnese (Dusche, Wellness, Fernwärme, ...)
- erhöhte LDH (kommt bei Pneumokokken-Pneumonie seltener vor)
- Durchfall (bei einem Drittel der Patienten; kann dem Lungeninfiltrat vorausgehen!)
- Thrombopenie

Zum Stellenwert der Auskultation: diese hat einen negativen prädiktiven Wert von 96%, jedoch einen positiven prädiktiven Wert von nur 57%, d.h. bei blander Auskultation ist eine Pneumonie relativ unwahrscheinlich (hängt jedoch von der Mitarbeit des Patienten ab; kaum Geräusche finden sich bei Patienten mit Lungenemphysem, Fassthorax oder primär interstitieller Präsentation).

Key-Points für die Praxis:

- Die klassische Trias der Legionellen-Pneumonie besteht aus Pneumonie, Durchfall und Verwirrtheit. Dazu kann hohes Fieber kommen.
- Der Schweregrad der Legionellen-Pneumonie ist zumeist recht hoch – die Letalität liegt bei ca. 10%.
- Neben der Legionellen-Pneumonie kann sich die Infektion auch als Pontiac-Fieber manifestieren, das ohne Lungenentzündung einhergeht und keine erhöhte Letalität aufweist.
- Sinnvoll ist eine Legionellen-Diagnostik vor allem bei klinischem Verdacht (CAP-Score ≥ 4 ; Anamnese, LDH-Erhöhung, Durchfall, Thrombopenie; Hyponatriämie).
- Ein unauffälliger Auskultationsbefund macht eine Pneumonie eher unwahrscheinlich (Ausnahmen s. oben); eine positive Auskultation beweist eine Legionellen-Pneumonie jedoch nicht.

3.2 Therapie

Als antimikrobielle Optionen kommen drei Substanzgruppen infrage: Chinolone, Makrolide und Tetracykline. Betalaktame scheidet aus, da sie keine Wirkung auf intrazelluläre Erreger wie *Legionella spp.* entfalten.

In der deutschen S3-Leitlinie von 2016 werden Moxifloxacin oder Levofloxacin als erste Wahl, Azithromycin oder Clarithromycin als Alternativen bezeichnet [21].

Prinzipiell ist festzuhalten, dass es keine prospektiven Therapiestudien gibt und die publizierten Daten meist aus retrospektiven Analysen von Legionellenausbrüchen resultieren. In einer Studie wurde eine Überlegenheit von Levofloxacin gegenüber Makroliden (Clarithromycin, Azithromycin) sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit als auch des Nebenwirkungsprofils gezeigt [22]. Eine rezentere Arbeit fand jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Levofloxacin und Azithromycin [23]. Eine retrospektive Analyse hingegen ergab eine Überlegenheit von Fluorchinolonen gegenüber anderen Antibiotika bezüglich der Mortalität auf der ICU [24].

Von einer Kombinationstherapie mit Rifampicin, wie sie früher üblich war, wird heute eher abgeraten, einerseits weil sie gegenüber anderen, heute zur Verfügung stehenden Optionen keinen Vorteil bringt [22], andererseits wegen des hohen Interaktionsspektrums [25].

Als Second-Line-Therapie ist auch die Verwendung von Tigecyclin [26] oder Doxycyclin [27] beschrieben; allerdings müssten beide Antibiotika ausreichend hoch dosiert werden (TD 200–300mg). Resistenzmechanismen gegen Makrolide (ribosomale Mutationen, Effluxpumpen) sind sehr selten, aber beschrieben [28].

Die Therapiedauer sollte heute sieben bis zehn Tage betragen [21], während früher drei Wochen gefordert wurden.

Key-Points für die Praxis:

- Therapie der ersten Wahl ist ein modernes Chinolon (Levofloxacin 2x 500mg, Moxifloxacin 1x 400mg) oder alternativ ein Makrolid (auf ausreichende Dosierung achten! – Clarithromycin 2x 500mg, Roxithromycin 2x 300mg, Azithromycin 1x 1,5g i.v. als Single Shot).
- Doxycyclin oder Tigecyclin (jeweils 1x 200–300mg täglich) kommen als zweite Wahl infrage.
- Die Zugabe von Rifampicin ist obsolet.
- Die Therapiedauer soll 7–10 Tage betragen.

4. Outbreak und Risiko

Als „Rezept“ für Ausbrüche von Legionärskrankheit lässt sich das Zusammentreffen folgender Faktoren definieren: schlecht gewartete Wassersysteme – Aerosolisierung – Stamm mit hoher Virulenz – hohe Bakterienkonzentration – empfänglicher Wirt. Im Folgenden wird die Risikosituation aus zwei Blickwinkeln beschrieben: aus Sicht des Menschen und aus Sicht des Vorkommens von Legionellen in der Umwelt.

4.1 Beim Menschen

Von den im Jahr 2016 in Österreich aufgetretenen 161 Fällen von Legionärskrankheit waren 67% (n=108) ambulant erworben, 30% (n=49) in Beherbergungsbetrieben [3]. Von den 108 ambulant erworbenen Fällen wurde bei 17 eine wahrscheinliche Infektionsquelle ausfindig gemacht. Dabei handelte es sich in erster Linie um Trinkwasser-Erwärmungsanlagen. Bei ausländischen Touristen traten 34 Fälle in Österreich auf; dies waren Personen, die sich während der Inkubationszeit in Hotels, auf Campingplätzen oder einem Schiff aufgehalten hatten. In all diesen Fällen wurde *L. pneumophila* SG 1 diagnostiziert. Diese Serogruppe zeigt weltweit die stärkste Häufigkeit und die höchste Virulenz [29].

In einer europäischen Studie mit 1.335 Fällen zeigten Legionellen SG 1, die positiv bezüglich eines virulenzassoziierten Epitops (MAb 3/1) waren, mit 67% die größte Häufigkeit [30]. Das mediane Manifestationsalter einer Legionelleninfektion lag in Österreich im Jahr 2016 bei 61 Jahren. Die Hauptrisikofaktoren sind Alter, männliches Geschlecht, Rauchen bzw. chronische Lungenerkrankungen und Immunsuppression [3]. Tabelle 2 listet Risikofaktoren detaillierter auf.

Legionellen aktivieren ihre Virulenzgene intrazellulär, also beim Menschen in Alveolarmakrophagen. Die pathogene Wirkung hängt ab von: der Legionellenkonzentration des Wassers, der

Art des Aerosols, der Intensität der Verbreitung, der Virulenz des Stamms und den natürlichen Abwehrkräften des Betroffenen. Personen mit einem geschwächten Immunsystem reagieren auf eine entsprechend hohe Konzentration von Erregern in Aerosolen anfälliger als Gesunde.

Key-Points für die Praxis:

- Die wichtigsten Risikofaktoren zur Entstehung einer Legionelleninfektion sind Alter, männliches Geschlecht, Rauchen/ COPD und Immunsuppression.
- Ob sich eine Infektion manifestiert, hängt auch davon ab, wie massiv die Exposition gegenüber Legionellen ist und um welchen Stamm es sich handelt.

4.2 In der Umwelt

Da der Großteil der Legionellen-Pneumonien heute außerhalb von Gesundheitseinrichtungen auftritt, ist die Lebensweise und die Verbreitung dieser Bakterien von Bedeutung (s. dazu auch die Fact Box auf S. 3).

Die Ausbreitung von Legionellen in Aerosolen ist über beträchtliche Distanzen möglich, angegeben werden sieben bis zehn, in manchen Arbeiten sogar bis zu 20km Abstand [33, 34] – dies ist weiter als früher angenommen und natürlich für die Untersuchung von Ausbrüchen von erheblicher Bedeutung.

Tab. 2: Risikofaktoren für Legionellen-Pneumonie

| |
|---|
| Höheres Lebensalter |
| Männliches Geschlecht |
| Rauchen (auch Exraucher)/chronische Lungenerkrankung (COPD) |
| Immunsuppression <ul style="list-style-type: none"> ● Diabetes mellitus (schlecht eingestellt) ● Biologika (z.B. TNF-alpha-Blocker) ● Kortikosteroide ● Medikamentöse Immunsuppression (z.B. bei Malignomen oder nach Organtransplantation) |
| Exzessiver Alkoholkonsum |
| Komorbiditäten (z.B. chronische Leber- oder Nierenerkrankung) |
| Rezente Reisen mit Auswärtsübernachtungen, Exposition gegenüber Whirlpools, Bädern und dergleichen |

Quellen: [3, 18, 31, 32]

Neben Kalt- und Warmwassersystemen von Gebäudeinstallationen sind mögliche Ausbruchquellen auch offene Kühltürme oder Autowaschanlagen (hier gab es einen rezenteren Fall in Österreich). Aufgrund der Seltenheit von Legionellen-Pneumonien zeigt sich anhand der ECDC-Daten, dass ein einzelner Ausbruch die Statistik stark verändern kann. So machten im Jahr 2013 Wassersysteme 91% der Quellen für ambulante Infektionen aus, Kühltürme weniger als 1% [35]. Im Jahr 2014 hingegen waren Wassersysteme nur in 40%, Kühltürme aber in 58% verantwortlich – Letzteres ist aber auf einen einzigen Ausbruch in Portugal zurückzuführen [36]. Kühltürme stellen dann eine Gefahr für eine Emission von Legionellen dar, wenn sie ein offenes Wassersystem aufweisen. Auch Straßenreinigungsfahrzeuge, die mit Wasser arbeiten, können Ursache für Ausbrüche werden [37]. Ebenso können auch Kläranlagen als Ausbruchquellen infrage kommen. Es ist zu beachten, dass der Nachweis von Legionellen in einer Probe noch kein Beweis dafür ist, dass es sich hierbei um eine Ausbruchquelle handelt. Dies kann nur mittels molekulargenetischer Vergleiche ermittelt werden. Es muss darauf hingewiesen werden, dass ein Großteil der Fälle von Legionelleninfektion nicht auf eine spezifische Quelle zurückgeführt werden kann.

Key-Points für die Praxis:

- Ausbruchquellen können Wassersysteme, Kühltürme, Autowaschanlagen etc. sein.
- Legionellen können über Aerosole mit dem Wind kilometerweit übertragen werden.
- Der Nachweis von Legionellen in einer Probe besagt noch nicht, dass es sich dabei um eine Ausbruchquelle handelt.
- Der Großteil der Legionellenfälle in Österreich und in Europa konnte nicht auf eine bestimmte Quelle zurückgeführt werden.

5. Öffentliche Gesundheit

Das österreichische Epidemiegesetz sieht eine Meldepflicht für Erkrankungs- und Todesfälle der Legionärskrankheit (Legionellen-Pneumonie) vor.

Ergänzend dazu liegen weitere Gesetze vor, die einen Bezug zur Legionellen-Thematik aufweisen.

Die Gewerbeordnung, das Bäderhygienegesetz, das Krankenanstalten- und Kuranstaltengesetz und die entsprechenden Ausführungsgesetze der Länder, das Wiener Wohn- und Pflegeheimgesetz (WWPG) sowie analoge Bestimmungen in den Bundesländern enthalten Bestimmungen, die darauf ab-

zielen, dass von Anlagen keine Gefahr für das Leben oder die Gesundheit von Menschen ausgeht bzw. dass Maßnahmen gesetzt werden, die der Erkennung, Überwachung, Verhütung und Bekämpfung von Infektionen dienen.

Wird nach dem Epidemiegesetz eine Legionellen-Pneumonie gemeldet, so sind die Amtsärzte verpflichtet, Erhebungen und Untersuchungen einzuleiten, die dazu dienen, die Infektionsquelle zu identifizieren und die Weiterverbreitung der Erkrankung nach Möglichkeit zu verhindern. Dabei sind die Betreiber jener Einrichtungen und Anlagen, die als (mögliche) Infektionsquelle identifiziert wurden, wesentliche Ansprechpartner bei den Erhebungen und Maßnahmenplanungen, für deren Umsetzung auch weitere Behörden eingebunden werden können (z.B. Gewerbe-, Baubehörde u.a.).

Die im Anlassfall zu treffenden Maßnahmen hängen jedenfalls von der individuellen Situation ab.

Für bestimmte Anlagen gelten gesetzliche Vorgaben oder behördliche Auflagen für die Betriebsführung (z.B. Wartungsintervalle, Wasseruntersuchungen u.ä.), die in erster Linie den präventiven Ansatz zur Minimierung der Konzentration an Legionellen in den wasserführenden Systemen verfolgen.

Key-Point für die Praxis:

- Die Legionellen-Pneumonie ist in Österreich meldepflichtig.

6. Krankenhaushygiene

Für die Gefährdungsanalyse und das Risikomanagement von Trinkwasserversorgungssystemen und Trinkwassererwärmungsanlagen hinsichtlich der Verhinderung von nosokomialer Legionelleninfektion sind verschiedene Regelwerke vorhanden:

Gemäß ÖNORM B 5019 2017 werden bezüglich des Gefährdungspotenzials für eine Legionelleninfektion vier Risikogruppen unterschieden.

Diese Risikogruppen unterscheiden sich durch die maximal tolerierbare Legionellenkonzentration im Wasser. In Bereichen mit immunsupprimierten Patienten werden geringere Konzentrationen toleriert als in Bereichen ohne immunsupprimierte Patienten. Das Überwachungs- und Sanierungskonzept der ÖNORM ist darauf ausgerichtet. Für beide Risikogruppen gilt, dass regelmäßige Untersuchungen des Warmwassers auf Legionellen entsprechend einem eigenen Überwachungskonzept oder der Behördenvorschrift, im Anlassfall umgehend, durchzuführen sind.

Derzeit lautet die generelle Empfehlung, in Krankenhäusern die Warmwassertemperatur bei 55°C, die Speichertemperatur bei 60°C zu halten.

Finden sich Legionellen in stark erhöhten Konzentrationen ($>10^5$ KBE/Liter), so sind Nutzungseinschränkungen (z.B. Duschverbot, Einschränkung des Zähneputzens) vor allem bei immunsupprimierten Patienten erforderlich. Ab 10^4 KBE/Liter ist jedoch eine unverzügliche Sanierung erforderlich. Das Ziel der ÖNORM B 5019 liegt in der Sicherstellung von Wasser mit einer möglichst niedrigen Legionellenkonzentration. Es ist auch bei Anwendung der ÖNORM B 5019 nicht möglich, nosokomiale Legionellen-Pneumonien ganz zu verhindern, da eine Vielzahl anderer relevanter Faktoren (Immunsituation des potenziellen Infektionsziels, Art und Menge der Übertragung; siehe auch die Tabellen 1 und 2) in einer technischen Norm naturgemäß unberücksichtigt bleiben.

Ob von einem wasserführenden System ein Gesundheitsrisiko ausgeht, hängt von vielen Faktoren ab, wie Aerosolbildung, Aerosolstabilität, Luftfeuchtigkeit, Lufttemperatur, Windrichtung sowie Virulenz und Infektiosität der Legionellenstämme. Diese Frage lässt sich durch die routinemäßige Untersuchung von Wasserproben, die jeweils eine Momentaufnahme darstellt, nur sehr eingeschränkt beantworten.

Dazu kommt, dass sich bei der Kultivierung von Legionellen aus Wasserproben, aufgrund störender Begleitmikroorganismen und je nach eingesetztem Aufwand bei der Analyse-methode, Limitationen ergeben. Aus diesem Grund werden in manchen Wassersicherheitsplänen (z.B. [38-40]) Wasseruntersuchungen nur mehr in spezifischen Situationen wie z.B. vor Inbetriebnahme von Neu-/Zu-/Umbauten, zur Überprüfung von Betriebsmanagementmaßnahmen und im Rahmen von Ausbruchsuntersuchungen zur Sekundärprävention durchgeführt.

Die Möglichkeit von falsch-negativen Ergebnissen bei anlassloser (z.B. routinemäßiger) Probenahme könnte das Risiko

unterschätzen und den Effekt von Kontrollhandlungen bzw. Maßnahmen überschätzen. Es wird daher die ubiquitäre Anwesenheit von Legionellen in Wassersystemen angenommen und die Risikomanagementstrategie auf primäre technische Präventionsmaßnahmen sowie sekundäre Prävention bei nosokomialer Legionellen-Pneumonie ausgerichtet.

Hinsichtlich der wasserführenden Systeme erfolgt die Beherrschung des Risikos einer nosokomialen Legionellen-Pneumonie durch die Einhaltung und Umsetzung der technischen Maßnahmen, die sicherstellen, dass Kaltwasser kalt ($\leq 20^\circ\text{C}$) und Warmwasser warm ($\geq 55^\circ\text{C}$) geführt und eine Stagnation des Wassers verhindert wird.

Key-Points für die Praxis:

- Durch die Einhaltung und Umsetzung von technischen Maßnahmen, die sicherstellen, dass Kaltwasser kalt ($\leq 20^\circ\text{C}$) und Warmwasser warm ($\geq 55^\circ\text{C}$) geführt wird und eine Stagnation des Wassers verhindert wird, wird das Risiko einer nosokomialen Legionellen-Pneumonie minimiert.
- In spezifischen Situationen, wie z.B. vor Inbetriebnahme nach Neu-/Zu-/Umbauten und bei der Sekundärprävention im Rahmen einer Quellensuche, kann eine erweiterte Beprobung sinnvoll sein.
- Es herrscht Konsens, dass die anlasslose Probenahme und Untersuchung abzulehnen ist.
- Zur Verifizierung des erfolgreichen Betriebs eines wasserführenden Systems sind an repräsentativen Entnahmestellen Probenahmen und Untersuchungen erforderlich.
- In jedem Fall muss vor Beprobung eines wasserführenden Systems auf Legionellen klar sein, warum die Beprobung durchgeführt wird, welche Ergebnisse eintreten könnten und welche Handlungen sich daraus ergeben müssen. Eine unreflektierte Wasseruntersuchung ist abzulehnen. ■

Interessenkonflikte

Dieses Projekt wurde durch die Österreichische Gesellschaft für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin (zu 92,42%) sowie die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (zu 7,58%) ohne jegliches externes Sponsoring durch die Pharmaindustrie finanziert. Alle Autoren haben unentgeltlich an diesem Projekt mitgearbeitet.

- **Florian Thalhammer:** keine.
- **Christoph Wenisch:** keine.
- **Franz Allerberger:** keine.
- **Petra Apfalter:** keine.
- **Ojan Assadian:** keine.
- **Rainer Gattringer:** keine.
- **Andrea Grisold:** keine.
- **Marco Idzko:** keine.
- **Cornelia Lass-Flörl:** keine.
- **Ursula Karntaler:** keine.
- **Daniela Schmid:**
- **Regina Sommer:** keine.
- **Günter Weiss:** keine.
- **Johannes Zmill:** keine.

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH., Schloß 4, 2542 Kottingbrunn, Tel.: 0699/616333, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr. **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Univ.-Prof. Dr. Florian Thalhammer, Prim. Univ.-Doz. Dr. Christoph Wenisch, Univ.-Prof. Dr. Franz Allerberger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Petra Apfalter, Univ.-Prof. Dr. Ojan Assadian, Priv.-Doz. Dr. Rainer Gattringer, Univ.-Prof. Dr. Andrea Grisold, Univ.-Prof. Dr. Marco Idzko, OphvsR. Dr. Ursula Karntaler, Univ.-Prof. Dr. Cornelia Lass-Flörl, Priv.-Doz. Dr. Daniela Schmid, Univ.-Prof. Dr. Regina Sommer, Univ.-Prof. Dr. Günter Weiss, Ing. Johannes Zmill. **Layout und Produktion:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Archiv; Titelbild: mauritius images; **Auflage:** 1.100 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung der Medical Dialogue GmbH.

Literatur

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Adresse: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>. Zuletzt aufgerufen am 2018/04/19.
2. AGES. Legionellen. Adresse: <https://www.ages.at/themen/krankheitsreger/legionellen/>. Zuletzt aufgerufen am 2018/04/19.
3. AGES - Nationale Referenzzentrale für Legionella-Infektionen. Jahresbericht. Adresse: https://www.ages.at/download/0/0/ad8c-4cf6656f58ca977064095c897c1a338e320e/fileadmin/AGES2015/Themen/Krankheitsreger_Dateien/Legionellen/legionellose_jahresbericht_2016__2_.pdf. Zuletzt aufgerufen am 2018/04/19.
4. Beaute J: Legionnaires' disease in Europe, 2011 to 2015. *Euro Surveill* 2017;22(27). doi:10.2807/1560-7917.Es.2017.22.27.30566
5. Brandsema PS et al.: Summer increase of Legionnaires' disease 2010 in The Netherlands associated with weather conditions and implications for source finding. *Epidemiol Infect* 2014;142(11):2360-2371. doi:10.1017/s0950268813003476
6. Meyer E: Legionellen-Infektionsprävention: extrem teuer und wenig effektiv. *Krankenhhyg up2date* 2017;12(02):159-175. doi:10.1055/s-0043-104568
7. Sakamoto R: Legionnaire's disease, weather and climate. *Bull World Health Organ* 2015;93(6):435-436. doi:10.2471/BLT.14.142299
8. Correia AM et al.: Probable Person-to-Person Transmission of Legionnaires' Disease. *N Engl J Med* 2016;374(5):497-498. doi:10.1056/NEJMc1505356
9. Peci A et al.: Evaluation and Comparison of Multiple Test Methods, Including Real-time PCR, for Legionella Detection in Clinical Specimens. *Front Public Health* 2016;4:175. doi:10.3389/fpubh.2016.00175
10. Blyth CC et al.: Diagnostic and typing methods for investigating Legionella infection. *N S W Public Health Bull* 2009;20(9-10):157-161
11. Mercante JW und Winchell JM: Current and emerging Legionella diagnostics for laboratory and outbreak investigations. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(1):95-133. doi:10.1128/cmr.00029-14
12. Sackett DL, Evidence-based medicine : how to practice and teach EBM. Repr. Aufl. 1999, New York [u.a.]: Churchill Livingstone. XII, 250 S. ISBN 0-443-05686-2, 978-0-443-05686-4
13. Mellmann A et al.: Real-Time Genome Sequencing of Resistant Bacteria Provides Precision Infection Control in an Institutional Setting. *J Clin Microbiol* 2016;54(12):2874-2881. doi:10.1128/jcm.00790-16
14. Couturier MR et al.: Urine antigen tests for the diagnosis of respiratory infections: legionellosis, histoplasmosis, pneumococcal pneumonia. *Clin Lab Med* 2014;34(2):219-236. doi:10.1016/j.cll.2014.02.002
15. Shimada T et al.: Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest* 2009;136(6):1576-1585. doi:10.1378/chest.08-2602
16. Pedro-Botet ML und Sabria M: Legionellosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26(6):625-634. doi:10.1055/s-2005-925526
17. Lück PC und Steinert M: [Pathogenesis, diagnosis and therapy of Legionella infections]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2006;49(5):439-449. doi:10.1007/s00103-006-1254-3
18. Robert-Koch-Institut (RKI): Legionärskrankheit in Deutschland (2001 bis 2013). *Epidemiologisches Bulletin* 2015;(13):95-106
19. Welte T et al.: Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67(1):71-79. doi:10.1136/thx.2009.129502
20. Fiumefreddo R et al.: Clinical predictors for Legionella in patients presenting with community-acquired pneumonia to the emergency department. *BMC Pulm Med* 2009;9:4. doi:10.1186/1471-2466-9-4
21. Ewig S et al.: [Management of Adult Community-acquired Pneumonia and Prevention - Update 2016]. *Pneumologie* 2016;70(3):151-200. doi:10.1055/s-0042-101873
22. Blazquez Garrido RM et al.: Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis* 2005;40(6):800-806. doi:10.1086/428049
23. Garcia-Vidal C et al.: Levofloxacin versus azithromycin for treating legionella pneumonia: a propensity score analysis. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(9):653-658. doi:10.1016/j.cmi.2017.02.030
24. Cecchini J et al.: Antimicrobial strategy for severe community-acquired legionnaires' disease: a multicentre retrospective observational study. *JAC* 2017;72(5):1502-1509. doi:10.1093/jac/dkx007
25. Varner TR et al.: Role of rifampin-based combination therapy for severe community-acquired Legionella pneumophila pneumonia. *Ann Pharmacother* 2011;45(7-8):967-976. doi:10.1345/aph.1Q074
26. Slawek D et al.: Tigecycline as a Second-Line Agent for Legionnaires' Disease in Severely Ill Patients. *Open Forum Infect Dis* 2017;4(4):ofx184. doi:10.1093/ofid/ofx184
27. Teh B et al.: Doxycycline vs. macrolides in combination therapy for treatment of community-acquired pneumonia. *Clinical Microbiology and Infection* 2012;18(4):E71-E73. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03759.x
28. Massip C et al.: Macrolide resistance in Legionella pneumophila: the role of LpeAB efflux pump. *JAC* 2017;72(5):1327-1333. doi:10.1093/jac/dkw594
29. Stout JE und Yu VL: Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;337(10):682-687. doi:10.1056/NEJM199709043371006
30. Helbig JH et al.: Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: distribution of Legionella pneumophila serogroups and monoclonal subgroups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21(10):710-716. doi:10.1007/s10096-002-0820-3
31. Lanternier F et al.: Incidence and risk factors of Legionella pneumophila pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. *Chest* 2013;144(3):990-998. doi:10.1378/chest.12-2820
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Legionella (Legionnaires' Disease and Pontiac Fever). Adresse: <https://www.cdc.gov/legionella/>. Zuletzt aufgerufen am 2018/04/20.
33. Nguyen TM 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(1):102-111. doi:10.1086/498575
34. Maisa A et al.: Epidemiological investigation and case-control study: a Legionnaires' disease outbreak associated with cooling towers in Warstein, Germany, August-September 2013. *Euro Surveill* 2015;20(46). doi:10.2807/1560-7917.Es.2015.20.46.30064
35. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Legionnaires' disease in Europe 2013. Adresse: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/legionnaires-disease-europe-2013-0>. Zuletzt aufgerufen am 2018/04/20.
36. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Legionnaires' disease in Europe 2014. Adresse: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/legionnaires-disease-europe-2014>. Zuletzt aufgerufen am 2018/04/20.
37. Valero N et al.: Street Cleaning Trucks as Potential Sources of Legionella pneumophila. *Emerg Infect Dis* 2017;23(11):1880-1882. doi:10.3201/eid2311.161390
38. Wiener Krankenanstaltenverbund (KAV): Wassersicherheitsplan für zentrale Trinkwasser-Erwärmungsanlagen – Legionellen. 2018;
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Legionella (Legionnaires' Disease and Pontiac Fever) – Prevention with Water Management Programs. Adresse: <https://www.cdc.gov/legionella/wmp/>. Zuletzt aufgerufen am 2018/05/23.
40. Parr A et al.: Legionellosis on the Rise: A Review of Guidelines for Prevention in the United States. *J Public Health Manag Pract* 2015;21(5):E17-26. doi:10.1097/phh.0000000000000123