



# Legionellose Richtlijn

veteranenziekte

Pontiac fever



## Samenvatting

**Verwekker:** legionellabacterie

**Besmettingsweg:** aerogeen

**Incubatietijd:** 2-19 dagen (meestal 5-6 dagen)

**Besmettelijke periode:** n.v.t.

**Maatregelen:** brononderzoek

**Symptomen:** niet-productieve hoest met pijn op de borst, koorts, hoofdpijn, myalgie, diarree, verwardheid, acute pneumonie

## Versiebeheer

Vastgesteld LOI: november 2007.

Wijzigingen:

- 9 juli 2019: in Osiris is per 1 juli 2019 de vragenlijst voor legionellose gewijzigd. De vragenlijst bij de richtlijn (bijlage 1) is hierop aangepast.
- 12 oktober 2018: toegevoegd: 'ook biologische afvalwaterzuiveringsinstallaties kunnen een bron van legionellapneumonie zijn (Loe18)'.
- 8 december 2017: onder Maatregelen bij 'Nader onderzoek bij vermoedelijke bronnen in Nederland' toegevoegd dat het van belang is om de vermoedelijke bron(nen) te bemonsteren en microbiologisch te onderzoeken bij een solitaire patiënt bij wie een sauna en/of jacuzzi als potentiële bron is geïdentificeerd.
- Augustus 2014: paragraaf Inschakelen van andere instanties is aangepast.
- Januari 2011: wijziging in de paragraaf Maatregelen. Per 1 januari 2011 betaalt het RIVM in geval van legionellose niet langer de kosten van bemonstering door BEL, maar moet de GGD dit zelf betalen. Wel kan de GGD achteraf de kosten declareren ten laste van het OGZ-diagnostiekbudget (zolang het budget niet uitgeput is).
- December 2010: de arboparagrafen zijn gewijzigd.
- Juli 2010: op verschillende plaatsen in de richtlijn is EWGLI vervangen door het European Legionnaires' Disease Surveillance Network (ELDSNet).
- Juli 2009: per 1 juli 2009 zijn de criteria voor legionellabrononderzoek gewijzigd. Dit is gewijzigd in de paragraaf Bronopsporing.
- Mei 2009: er zijn diverse alinea's toegevoegd met arbeidsrelevante informatie.
- November 2008: paragraaf Meldingsplicht is aangepast conform de Wet publieke gezondheid.
- Juni 2008: wijziging in paragraaf Meldingsplicht, subparagraaf Laboratoriumdiagnostiek. Bij het aantonen van legionella middels kweken of PCR is *Legionella pneumophila* gewijzigd in *Legionella species*. Tevens kunnen voor PCR niet langer alleen respiratoire secreten of longweefsel, maar alle klinische materialen worden gebruikt. Dit is in overeenstemming met de richtlijnen van het ECDC.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

*Legionellae* zijn zwak gramnegatief aankleurende, aerobe, niet-sporevormende 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) (Fie02). De overige species tezamen noemt men ook wel non-pneumophila.

In Nederland worden meer dan 90% van de legionellapneumonieën 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. Het European Legionnaires' Disease Surveillance Network (ELDSNet) adviseert een AFLP (amplified fragment length polymorphism) genotypering, en meer recentelijk een SBT (sequenced based typing) om onderscheid te maken in de verschillende typen, waardoor vergelijking van isolaten tussen laboratoria mogelijk wordt.

## Pathogenese

### Legionellapneumonie

In de bovenste luchtwegen worden ingeademde of door micro-aspiratie in de luchtwegen

terechtgekomen *Legionellaceae* waarschijnlijk in het merendeel van de gevallen door het trilhaarepitheel verwijderd. Als zij in de alveoli terechtkomen, worden zij gefagocyteerd door macrofagen. Indien de *Legionella* 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 geheel opgehelderd.

### **Pontiac fever**

De pathogenese is nog niet geheel bekend. Er is wel een epidemiologische relatie aangetoond met verschillende *Legionella*-species. Er is gesuggereerd dat de verschijnselen van Pontiac fever berusten op een immunologische reactie tegen endotoxinen en niet berusten op een infectie door ingeademde, levende legionellabacteriën (Fie01).

### **Incubatieperiode**

De incubatieperiode duurt 2 tot 19 dagen (meestal 5 tot 6 dagen) (Let02, Boe02, Yu00). In 85% van de gevallen beginnen de ziekteverschijnselen binnen 10 dagen na blootstelling en in 95% van de gevallen binnen 14 dagen (Let02, Boe02).

### **Ziekteverschijnselen**

Legionellapneumonie en Pontiac fever komen zelden tegelijk in één epidemie voor (Eus10).

### **Legionellapneumonie**

Een legionellapneumonie 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.

Een legionellapneumonie leidt relatief vaak tot ziekenhuisopname en verblijf op Intensive Care (Sto97).

De prognose is afhankelijk van gastheerfactoren en van de snelheid van instellen van de juiste antibiotische therapie. Bij uitbraken van community-acquired legionellapneumonie varieert de case fatality tussen de 0 en 25%. In de Nederlandse surveillance bedraagt de gerapporteerde sterfte (2000-2007) 5-10% van de legionellosemeldingen, waarbij waarschijnlijk sprake is van enige onderrapportage van sterfte. Herstel kan maanden tot jaren in beslag nemen (Jo04).

Attack rates bij explosies van legionellapneumonie zijn meestal laag: 0,1%-5% (Sop99, Gar03, Ben02).

### **Pontiac fever**

Na een korte incubatieperiode van 36-48 uur krijgen patiënten acute griepachtige verschijnselen (koude rillingen, hoofdpijn, spierpijn, algehele malaise) (Yu00). 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% (Jon04, Pan03); om te voldoen aan de CDC-criteria is een attack

rate van minimaal 95% vereist.

### **Ziekteverschijnselen in relatie tot arbeid**

Of een patiënt kan werken zal volledig afhangen van de ernst van het beeld. Het beloop, de ziekteduur en de restklachten variëren per persoon. De bedrijfsarts zal de functionele mogelijkheden en daarmee de inzetbaarheid dienen vast te stellen. Er is geen risico op overdracht van persoon tot persoon.

Uit onderzoek is gebleken (Let03) dat veel mensen na 18 maanden nog met gezondheidsklachten kampen en dat de kwaliteit van leven significant minder is in vergelijking met een gezonde controlegroep. De klachten betreffen: vermoeidheid, spier- en gewrichtspijnen, neurologische symptomen (hoofdpijn, geheugenverlies en concentratieproblemen), neuromusculaire klachten (krachtsverlies en tintelingen aan handen en voeten) en respiratoire klachten (hoesten en kortademigheid).

Het is aannemelijk dat deze restklachten beperkingen kunnen opleveren bij het (fysiek of mentaal belastend) werk. Dit kan gevolgen hebben ten aanzien van de volgende punten van de functiemogelijkhedenlijst: het persoonlijk functioneren, het dynamisch handelen, statische houding en werktijden.

### **Natuurlijke 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 legionellapneumonie optreedt. Mogelijk is er sprake van speciesspecifieke immuniteit.

### **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-omgevingswaarden.

In een kunstmatige omgeving, zoals een waterleidingssysteem, kan de bacterie zich onder de juiste omstandigheden vermeerderen. Vermeerdering treedt met name op in slijmlaagjes ('biofilms') op oppervlakken die in contact met water staan en in sediment, waar ook zijn eencellige gastheren worden aangetroffen. Legionellabacteriën stellen hoge eisen aan hun voeding. Naast organische verbindingen, die dienen als bron voor energie en/of koolstof, zijn ijzerverbindingen en een tiental verschillende aminozuren nodig. Het temperatuurtraject voor groei ligt tussen 20-50°C, met een optimum rond de 37°C.

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

In het distributienet van het leidingwater liggen de aantallen kolonievormende eenheden per liter (KVE/l) vrijwel altijd beneden de detectiegrens (minder dan 50 KVE/l). Toch kunnen in de leidingwatersystemen van de eindgebruikers hoge aantallen aanwezig zijn (tot meer dan 10<sup>5</sup> KVE/l). 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 zijn (Red90).

Een uitbraak van longontstekingen veroorzaakt door *Legionella pneumophila* op het platteland van Maryland (Verenigde Staten) in 1986 kon aantoonbaar worden herleid naar ingeademd stof van een afgraving (Red90), zodat vast kwam te staan dat het opwaaiende stof van droge aarde een bron van infecties met legionella kan zijn. Na deze eerste melding zijn er verscheidene andere onderzoeken gerapporteerd waarin verschillende soorten legionellabacteriën uit aarde en potgrond zijn geïsoleerd die als bron van legionellabesmettingen zijn geïdentificeerd (Ste90, Hug94, Ste96, Duc00, Koi01).

## Besmettingsweg

Diverse watersystemen zijn als bron van legionellapneumonie beschreven, zoals douches, koeltorens, whirlpools, luchtbevochtigers, individuele beademingsapparatuur (Bar06, Ben05, CDC05, Che03, Dui93, Fio98, Gar03, Hoe99, Hoe06, Ish01, Koo00, Mee83, Sab06, She94, Yu00). Ook biologische afvalwaterzuiveringsinstallaties kunnen een bron van Legionellapneumonie zijn (Loe18).

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 transmissieroutes zijn mogelijk, bijvoorbeeld aspiratie van drinkwater (Sab02). Onduidelijk blijft de infectiedosis die nodig is om ziekteverschijnselen te veroorzaken.

Er is geen dosis-effect-relatie aangetoond tussen de concentratie legionellabacteriën in een waterbron en de kans op ziek worden na blootstelling.

Wanneer potgrond droog wordt verwerkt, is er een bijzonder kleine, maar niet verwaarloosbare kans aanwezig op een besmetting van de verwerker met legionella, zeker als er in de potgrond houtresten zijn verwerkt. Andere risicohandelingen zijn: eten zonder de handen te wassen na verwerking van potgrond en het inademen van een aerosol van sproeiwater dat met potgrond in aanraking is geweest (Ste90, Hug94, Ste96, Duc00, Koi01).

## Besmettelijke periode

Niet van toepassing.

## Besmettelijkheid

Legionella is niet van persoon tot persoon overdraagbaar.

## Diagnostiek

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Legionella](#).

## Microbiologische diagnostiek

- Kweek
- Urine-antigeentest
- Serologie
- PCR
- DFA

## Kweek

Het materiaal voor kweek kan bestaan uit sputum, bronchiaal secreet, lavagevloestof, 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 legionellasoorten aan te tonen. Als de patiënt geen sputum opgeeft is bronchoalveolaire lavage (BAL) of tracheaspoeling te overwegen vóór men met antimicrobiële therapie begint. Kweken is van belang voor bronopsporing omdat dan klinische en omgevingsisolaten vergeleken kunnen worden. Legionella groeit niet op de gebruikelijke voedingsbodems en moet daarom altijd expliciet aangevraagd worden. Legionella groeit langzaam. Het duurt tenminste 24 uur (meestal 3-5 dagen) voordat enige groei op media zichtbaar wordt. Na biochemische determinatie kan met behulp van specifieke antisera de serogroep van de geïdentificeerde kolonies worden bepaald, wat vooral van epidemiologisch belang is. In dat kader kunnen isolaten nog nader onderscheiden worden door gebruik te maken van DNA-fingerprinttechnieken.

## Urine-antigeentest

Het aantonen van legionella-antigeen in de urine is de laatste jaren veruit de meest aangevraagde laboratoriumtest geworden voor de diagnostiek van legionellapneumonie.

Antigeen in urine kan worden aangetoond door middel van immunochromatografische assays (ICT) en enzyme-linked immuno sorbent assays (ELISA's). De urine-antigeentesten zijn eenvoudig (met name de ICT), snel uit te voeren en specifiek. Aangezien het antigeen vroeg in het ziektebeloop in de urine aanwezig is, vaak al vanaf de derde dag dat de klinische verschijnselen zich voordoen, is vroege diagnostiek mogelijk. De testen zijn met name 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%. (Sto97) De sensitiviteit kan nog verhoogd worden door de urine te concentreren. De specificiteit is bijna 100%. Bij ernstige gevallen van legionellapneumonie is de urine-antigeentest meestal positief. Een negatieve ICT-test kan men vinden bij minder ernstige gevallen of bij een legionella-infectie uit een serogroep anders dan serogroep 1.

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

## 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 ook na 21 dagen afgenomen. 80% van de patiënten heeft binnen 10 weken na de eerste ziektedag seroconversie doorgemaakt.

Er zijn tegenwoordig drie serologische technieken beschikbaar. Bij de micro-agglutinatie test (MAT) en bij de indirect fluorescent antibody test (IFAT) is de uitkomstmaat een titerstijging, bij de ELISA is de uitkomstmaat wel of geen seroconversie. Een enkelvoudige hoge titer (MAT 1:32, IFAT 1:128, ELISA afhankelijk van de leeftijd) kan de diagnose waarschijnlijk maken bij patiënten met een passende medische voorgeschiedenis. (Bos06) In de MAT wordt geen onderscheid gemaakt tussen IgG- en IgM-antistoffen, met de IFAT kunnen IgG- en IgM-antistoffen wel apart worden aangetoond evenals met ELISA. IgM-titers kunnen echter relatief lang persistenten en wijzen daarom niet altijd op een recente infectie.

De sensitiviteit van de huidige serologische bepalingen is 70-80%. Kruisreacties met *Mycoplasmaspp* en *Chlamydia spp* zijn bekend bij MAT-bepalingen. 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.

### **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. Deze test wordt door een beperkt aantal medisch-diagnostische laboratoria uitgevoerd. De test lijkt een hoge sensitiviteit te kunnen bereiken. Over de specificiteit bestaan nog onvoldoende gegevens. Voor klinische toepassing is een goede validatie van de PCR-techniek noodzakelijk.

### **DFA**

Legionella is aan te tonen in klinische materialen via de directe immunofluorescentie antilichaammethode (DFA). Deze test wordt in Nederland nauwelijks meer toegepast.

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.

### **Overige diagnostiek**

Niet van toepassing.

## **Risicogroepen**

### **Verhoogde kans op infectie**

Epidemiologische risicofactoren voor het oplopen van legionellapneumonie 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 verwekker (Mar96).

De omgevingsfactoren zijn:

- reizen (verblijf en overnachting buitenshuis),
- verblijf in nabijheid van aerosolproducerende systemen zoals whirlpools, koeltorens, industriële complexen.

Er bestaat een verband tussen legionellapneumonie en reizen in binnen- en buitenland. In de meeste landen, waaronder Nederland, blijkt in 20-50% van de gemelde legionellosegevallen sprake te zijn van een associatie met reizen (Let02, Boe06, Bra04, Mar96, Mar97, Tor91, Yu00).

### **Arbeidsgerelateerde risicogroepen**

Tuinders, kwekers en andere beroepsmatige gebruikers van potgrond lopen een bijzonder kleine, maar niet verwaarloosbare kans op een besmetting met legionella, zeker als er in de potgrond houtresten zijn verwerkt.

Het risico op legionellabesmetting is het grootst als besmet water wordt verneveld en de aerosolen worden ingeademd. Daarbij kan gedacht worden aan 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 en personen die beroepshalve reizen.

Voor een uitgebreide lijst van beroepen met een risico op blootstelling, zie: [www.kiza.nl](http://www.kiza.nl).

## Verhoogde kans op ernstig beloop

In Nederland werden op basis van de data verzameld ten tijde van de uitbraak in Bovenkarspel (1999) de volgende onafhankelijke prognostische risicofactoren voor opname op intensievecareafdeling of sterfte gevonden: roken, temperatuur >38.5°C en bilaterale infiltraten zichtbaar op X-thorax (Let02).

In de overige literatuur worden mannelijk geslacht, oudere leeftijd, onderliggend lijden zoals chronische longziekte, diabetes mellitus en immunosuppressieve medicatie genoemd voor het ontwikkelen van een pneumonie (Mar96).

Gezien het geringe risico op het ontstaan van de ziekte bij adequate beheersmaatregelen is er geen reden om risicogroepen te weren.

## Epidemiologie

### Verspreiding in de wereld

Legionella-infecties komen wereldwijd voor. Internationaal worden percentages uiteenlopend van 1-16% beschreven van CAP (community-acquired pneumonia) leidend tot hospitalisatie veroorzaakt door *Legionella*-species (Bar95, Sto97, Bra04, Sop99). Voor Nederland wordt dit op 5% geschat (Gez03).

Seroprevalentie van antistoffen tegen *L. pneumophila* in de volwassen bevolking varieert van 1-20% in verschillende onderzoeken (Bos06, Mar97, Nag03). Niet opgehelderd is of dit duidt op contact in het verleden of op kruisreacties tegen andere micro-organismen.

Via passieve surveillance (meldingsplicht) vindt men in de Verenigde Staten jaarlijks een incidentie van 0,7 per 100.000 personen. Door de CDC wordt geschat dat het werkelijke incidentie van gehospitaliseerde patiënten ligt tussen de 3,2 en 7,2 per 100.000 inwoners.

Voor Europa wordt op basis van de cijfers van Denemarken, een land met een kwalitatief goed en stabiel surveillancesysteem, de jaarlijkse incidentie geschat op 2 per 100.000 inwoners.

### Voorkomen in Nederland

Jaarlijks worden 200-300 gevallen (1,2-1,8 per 100.000 inwoners) van legionellapneumonie gemeld bij de GGD'en. Geschat wordt dat 5% van de CAP leidend tot hospitalisatie wordt veroorzaakt door *Legionella*-species (Bar95, Sto97, Bra04, Sop99). Ongeveer de helft hiervan is zeer waarschijnlijk buiten Nederland opgelopen (Gez03, Boe02). In 2006 was er een toename tot 440 meldingen, waarvan ongeveer twee derde met bron in Nederland (Swa07). Het werkelijke aantal legionellapneumonieën is moeilijk vast te stellen. De Gezondheidsraad schat dat er jaarlijks 800 patiënten (4,8 per 100.000 inwoners) in het ziekenhuis behandeld worden voor een longontsteking door *Legionellae* van wie 10% overlijdt (Gez03).

In 1999 overleden 17 van 188 legionellapneumoniepatiënten die allen bezoekers waren van een consumentenbeurs bij de Westfriese Flora in Bovenkarspel (Boe02). Een tentoongestelde whirlpool was de bron van de besmetting (Boe99). Enkele maanden later deed zich een



vergelijkbare cluster voor in het Vlaamse Kapelle (Sch00). In de zomer van 2006 was er een uitbraak in Amsterdam met 31 legionellapneumoniepatiënten. Met behulp van DNA-fingerprinting werd een overeenkomst gevonden tussen patiëntenisolaten en isolaten gekweekt uit een tijdelijk geplaatste koeltoren (Hoe06).

In Nederland waren er in 2006 twee sterfgevallen ten gevolge van *Legionella longbeachae* die in verband gebracht werden met de verwerking van potgrond door de getroffen (Boe07).

Zie voor actuele informatie over het voorkomen van legionellose in Nederland:

- [Atlasinfectieziekten](#)
- [Legionella \(RIVM.nl\)](#)

### **Meldingen van beroepsgerelateerde infecties**

Er zijn weinig gegevens over arbeidsgerelateerde gevallen van legionellose bekend.

In de periode 2002-2004 werden bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten 7 arbeidsgerelateerde gevallen van legionellose gemeld. Dit waren in alle gevallen mannen, in leeftijd variërend van 43 tot 57 jaar. In hun werk kwamen zij waarschijnlijk met aerosolen in contact. Het betrof een balkman bij een asfalteermachine, een servicemonteur bij waterpompinstallaties, een technicus bij staalproductie, een procesoperator in de chemische industrie, een ambtenaar na een dienstreis in India, een loodgieter en een medewerker groenvoorziening bij een gemeente.

In de periode 2001-2007 werden 52 arbeidsgerelateerde ziektegevallen gemeld in Osiris (RIVM), waarbij het merendeel van de werknemers (onder andere chauffeurs) de ziekte in het buitenland had opgelopen.

## **Preventie**

### **Immunisatie**

Er is geen vaccin verkrijgbaar.

### **Algemene preventieve maatregelen**

Bij algemene preventieve maatregelen kan men de volgende processen onderscheiden: risicoanalyse, beheersmaatregelen en correctieve maatregelen. Zie LCHV-draaiboek [Preventie en melding van legionellabacteriën in water](#).

### **Preventieve maatregelen op het werk**

Het is van belang dat medewerkers goed door de werkgever worden voorgelicht over mogelijke blootstelling in het werk. De werkgever dient de werknemer te beschermen tegen legionellarisico's, dit is uitgewerkt in Arbobesluit 4.87a en 4.87b. Aan deze verplichting kan invulling worden gegeven volgens beleidsregel 4.87a. Het opstellen en uitvoeren van een legionellabeheersplan vormt de kern van de maatregelen en komt aan bod bij de uitvoering van de RI&E. Hoe de legionellarisico's beheerst kunnen worden staat onder andere beschreven in het arbeidsinformatieblad 32 (AI 32) en in ISSO-publicaties 55.1 en 55.2 (met betrekking tot leidingwater).

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 mond-neusmasker (minstens FFP2) noodzakelijk.

## Desinfectie

Alleen van toepassing bij:

- Zwemwater: 0,4 mg/l vrij chloor
- Water dat verneveld wordt: ? 1 mg/l chloor of thermische desinfectie boven de 60°C

## Maatregelen

### Meldingsplicht

Legionellapneumonie is een meldingsplichtige ziekte groep C. Het laboratorium en de arts melden een geval van legionellapneumonie binnen 1 werkdag aan de [GGD](#). De GGD meldt anoniem conform de Wet publieke gezondheid binnen 3 dagen aan het Clb en levert gegevens voor de landelijke surveillance van meldingsplichtige ziekten. Zie de [Vragenlijst legionellapneumonie \(bijlage 1\)](#).

Melding bij:

- een persoon met een passend klinisch beeld in combinatie met
- bevestiging van de infectie in het laboratorium.

NB: Een patiënt zonder bevestigde pneumonie, maar wel met een bevestiging van de infectie in het laboratorium, dient gemeld te worden als er sprake is van een ernstig verloopend klinisch beeld of als de patiënt gerelateerd is aan een epidemie van legionellose. De positieve testuitslag dient dan middels een andere laboratoriumtechniek bevestigd te worden.

### Klinische verschijnselen

- Vrijwel altijd acute pneumonie met dikwijls systeemverschijnselen zoals koorts, hoofdpijn, myalgie, diarree, verwardheid.

### Laboratoriumdiagnostiek

- Isolatie van *Legionella*-species uit patiëntenmateriaal (respiratoire secreten, bloed);  
of
- aantonen van *L. pneumophila*-antigeen in de urine met behulp van radio-immuno-assay, enzymen-linked immunosorbent assay of immunochromatografische assay (sneltest);  
of
- aantonen van *Legionella*-species met behulp van een PCR-reactie in klinisch materiaal;  
of
- aantonen van een significante titer IgM-antistoffen tegen *L. pneumophila* met behulp van ELISA en/of agglutinatie-in-microtiter. Cave kruisreacties bij agglutinatie-in- microtiter;  
of
- aantonen van een significante titerstijging van antistoffen tegen *L. pneumophila*.

NB: Een positieve laboratoriumtest dient bij voorkeur te worden bevestigd door ten minste één andere laboratoriumtest.

Als zich in een instelling een of meerdere gevallen met klachten en symptomen passend bij de ziekteverwekker uit deze richtlijn voordoen, kan er sprake zijn van meldingsplicht op basis van Artikel 26 Wet publieke gezondheid.

### **Meldingsplicht beroepsziekten**

Indien de ziekte (waarschijnlijk) is opgelopen tijdens de beroepsuitoefening moet de casus door een geregistreerde bedrijfsarts worden gemeld bij het [Nederlands Centrum voor Beroepsziekten \(NCvB\)](#).

Legionella valt in risicoklasse 2 van de biologische agentia.

### **Inschakelen van andere instanties**

De GGD informeert de betreffende toezichthouder (zie LCHV-draaiboek [Melding van legionellabacteriën in water](#)) zodat deze na kan gaan of de betreffende accommodatie afdoende maatregelen conform de regelgeving heeft genomen om de kans op besmetting met legionella te minimaliseren.

### **Bronopsporing**

- Inventarisatie van mogelijke bronnen en opsporing van epidemiologische clusters
- Vermoedelijke bronnen in Nederland
- Vermoedelijke bronnen in het buitenland
- Nader onderzoek bij vermoedelijke bronnen in Nederland
- Maatregelen ter preventie van verdere ziektegevallen

Zie voor meer informatie ook [Bronopsporing Legionellose](#) op RIVM.nl.

### **Inventarisatie van mogelijke bronnen en opsporing van epidemiologische clusters**

Na melding van een patiënt met legionellose inventariseert de GGD door middel van het invullen van de Vragenlijst legionellapneumonie ([bijlage 1](#)) met welke risicovolle installaties contact is geweest tijdens de incubatieperiode. De GGD meldt de vermoedelijke bron(nen) aan het Centrum Infectieziektebestrijding (CIb). Indien de vermoedelijke bron zich buiten de eigen GGD-regio maar wel in Nederland bevindt, wordt tevens de betreffende GGD geïnformeerd.

### **Vermoedelijke bronnen in Nederland**

Het CIb beheert in samenwerking met de Bronopsporingseenheid legionellapneumonie (BEL) van Streeklaboratorium Haarlem een landelijk registratiesysteem waarin postcodegegevens van legionellosepatiënten en de aan hen gerelateerde vermoedelijke bronnen zijn opgenomen. Met behulp van deze registratie worden epidemiologische clusters opgespoord. Uit de evaluatie van de resultaten van het vergelijkbare BEL-project (2002-2006) blijkt 19% van de legionellosepatiënten deel uit te maken van een cluster gerelateerd aan een gemeenschappelijke bron. Bij 3% van de patiënten was er een genotypische match met een de vermoedelijke bron (Boe06).

In 2009 en 2010 zijn bemonsteringen uitgevoerd bij onder meer woonhuizen (14-19% positief), tuincentra, wellnesscentra, hotels, een fabrieksterrein, een autowasstraat, een cruiseschip, een

koeltoren, een sportfaciliteit en een tuincentrum.

Bij ongeveer een vijfde van alle bemonsteringen werd *Legionella spp.* aangetroffen, waarbij er aanzienlijke verschillen bleken te zijn tussen de verschillende brontypes. Zorginstellingen en wellnesscentra hadden het hoogste percentage positieve bemonsteringen, en verdienen mede daarom extra aandacht bij de bronopsporingsactiviteiten. Van de 26 positieve monsters waren er 11 afkomstig uit een douche (42%), 6 uit een wastafelkraan (23%) en 5 uit een keukenkraan (19%).

Er was in 2009 en 2010 in zeven gevallen sprake van een match (de patiëntisolaten en de bij bemonstering gevonden stammen zijn genotypisch niet van elkaar te onderscheiden): bij twee woonhuizen, twee hotels, een zwembad, een zorginstelling en een wellnesscentrum.

### **Vermoedelijke bronnen in het buitenland**

Het Clb meldt legionellosepatiënten die vermoedelijk besmet zijn in een verblijfsaccommodatie aan ELDSNet (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. Na melding van een patiënt door het Clb worden de gegevens in de database opgenomen en coördineert ELDSNet het verdere brononderzoek en de eventueel daaruit voortvloeiende maatregelen in samenwerking met de autoriteiten van het betreffende land. Indien een verblijfsaccommodatie die geassocieerd is met twee of meer legionellosepatiënten niet meewerkt aan het onderzoek of de legionellabesmetting niet onder controle krijgt, wordt dit door ELDSNet gemeld aan de reisbranche. De reisorganisaties dragen zorg voor het informeren en evacueren van de gasten van de accommodatie (zie voor meer informatie: [European Centre for Disease Prevention and Control](#)). Buitenlandse patiënten die geassocieerd zijn met een Nederlandse verblijfsaccommodatie worden door ELDSNet aan het Clb gemeld.

Zie voor meer informatie ook [Legionellose opgelopen tijdens vakantie](#) op RIVM.nl.

### **Nader onderzoek bij vermoedelijke bronnen in Nederland**

De GGD van de regio waar een vermoedelijke bron zich bevindt beoordeelt in samenwerking met de toezichthoudende instantie welke vorm van brononderzoek uitgevoerd wordt. Dit brononderzoek kan onder andere bestaan uit inspectie en risicobeoordeling van de installatie, controle van het legionellabeheersplan 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 het aantal en de aard van de aan de bron blootgestelde personen.

In onderstaande situaties acht het Clb het van belang om de vermoedelijke bron(nen) te bemonsteren en microbiologisch te onderzoeken:

- een cluster rond een potentiële bron van 2 of meer patiënten binnen 2 jaar (locatiecluster);
- een cluster van 3 of meer patiënten in een half jaar, woonachtig binnen een straal van 1 kilometer (geografisch cluster);
- een solitaire patiënt in een zorginstelling;
- een solitaire patiënt bij wie uit longmateriaal een legionellabacterie gekweekt is en bij wie de potentiële bron niet (alleen) in de thuissituatie gelegen is;
- een solitaire patiënt bij wie een sauna en/of jacuzzi als potentiële bron is geïdentificeerd.

Bemonstering van potentiële bronnen bij locatie- en geografische clusters en bij patiënten in

zorginstellingen is direct in het belang van de volksgezondheid.

Bij solitaire patiënten met een positieve sputumkweek is het doel van de bemonstering vooral wetenschappelijk van aard. Door het aantonen van een match tussen patiëntenmonster en omgevingsmonster kan meer inzicht worden verkregen in de bronnen van legionellose. Omdat in de thuissituatie zelden matches worden gevonden, is bij patiënten met een positieve sputumkweek bemonstering alleen geïndiceerd als er (ook) andere potentiële bronnen zijn, zoals zwembaden, sauna's of koeltorens.

Sauna's en jacuzzi's blijken relatief vaak positief te zijn voor *Legionella*. Meer dan 80% van de bemonsterde sauna's en bijna de helft van de bemonsterde jacuzzi's in de periode 2011-2016 waren positief voor *Legionella*. Daarom is bemonstering ook aangewezen bij een solitaire patiënt indien deze een sauna en/of jacuzzi heeft bezocht in de incubatieperiode.

In bovenstaande situaties kan de GGD bemonstering en microbiologisch onderzoek van de vermoedelijke bron laten uitvoeren door BEL. De GGD kan deze kosten declareren ten laste van het OGZ-diagnostiekbudget. BEL is bereikbaar via het Streeklaboratorium Haarlem, tel. 023-5307839, e-mail: legionella@streeklabhaarlem.nl.

In overige gevallen zijn de kosten van bemonstering en microbiologisch onderzoek van een vermoedelijke bron niet declarabel.

### **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 door de bron te voorkomen. De urgentie en uitgebreidheid van de maatregelen zijn ondermeer afhankelijk van:

- de waarschijnlijkheid dat de betreffende bron de ziekte veroorzaakt heeft (type installatie, 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;
- het aantal en de aard van de personen die aan de bron blootgesteld zijn.

Maatregelen kunnen bestaan uit (tijdelijke) sluiting van de 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 op legionellose.

Als de verwerking van uitgedroogde potgrond als bron wordt gezien, dan dient de verwerker de potgrond vochtig te houden want dit vermindert de blootstelling aanzienlijk.

### **Contactonderzoek**

Niet van toepassing.

### **Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten**

Isolatie- (of andere) maatregelen zijn niet nodig.

## Wering van werk, school, kinderdagverblijf of consultatiebureau

Wering is niet van toepassing.

## Profylaxe & Behandeling

### Profylaxe

Niet van toepassing.

### Behandeling

De prognose van een legionellapneumonie wordt sterk beïnvloed door de snelheid van instellen van de juiste therapie.

Fluoroquinolonen (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin) worden als antibiotica van de eerste keuze beschouwd. Macroliden (azitromycine, claritromycine of erytromycine) zijn tweede keuze (Sch05).

Bij CAP met (nog) onbekende verwekker, waarbij *Legionella* spp. niet uitgesloten is, is de therapiekeuze afhankelijk van de ernst van het ziektebeeld (zie [SWAB-richtlijn](#)).

Tabel 1. Therapie legionellapneumonie.

Oraal	Intraveneus
1. fluoroquinolonen	1. fluoroquinolonen
2. azitromycine of claritromycine	2. erytromycine
3. doxycycline	

## Historie

In 1976 overleden 34 veteranen aan een ernstige longontsteking nadat zij de jaarlijkse conventie van het Amerikaanse Legioen in Philadelphia hadden bijgewoond (Fra77). 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 legionellapneumonie (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 in 1968 (Kau81).

## Literatuur

- Barricarte A, Garcia Cenoz M, Castilla J, Aldaz P. Current legionellosis outbreak with 139 cases in Pamplona, Spain. Euro Surveill. 2006;11:E060608.1.
- Bartlett JG, Mundy LM. Community-Acquired Pneumonia. N Engl J Med 1995; 333:1618-1624.
- Bartlett JG et al. Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis. August 2000;31:347-382.
- Bencini MA, IJzerman EPF, Bruin JP, Boer JW den. Drie patiënten met Legionellapneumonie, in verband gebracht met een sauna, een koeltoren en een caravan in

- Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:1973-7.
- Bentham R et al. A model for autumn outbreaks of Legionnaires' disease associated with cooling towers, linked to system operation and size. *Epidemiol Infect* 1993;111:287-95.
  - Boer JW den, et al. Onderzoek naar de bron van een epidemie van Legionellose na de Westfriese Flora in Bovenkarspel. RIVM-rapport 21 3690 003, 2000.
  - Boer JW den, Friesema IHM, Hooi JD. Gemelde Legionella-pneumonie in Nederland, 1987-2000. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002;146:315-20.
  - Boer JW den, IJzerman EPF, Schellekens J, Lettinga KD, Boshuizen HC, Steenbergen JE van, et al. A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:37-43.
  - Boer JW den. BEL-project: resultaten en toekomst, Nieuwsbrief BEL, HVD Kennemerland 2006;4(8):1,10.
  - Boer JW den, Nijhof J, Friesema I. Risk factors for sporadic community-acquired Legionnaires' disease. A 3-year national case-control study. *Public Health.* 2006 Jun;120(6):566-71. Epub 2006 May 16.
  - Boer JW den et al. Outbreak detection and secondary prevention of Legionnaires' disease: a national approach. *Int J Hyg Environ Health* 2007;210(1):1-7.
  - Boer JW den, IJzerman EP, Jansen R et al. Legionnaires' disease and gardening. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:88-91.
  - Boshuizen H et al. Estimation of minimum infection rates with Legionella pneumophila in an exposed population. *Epidemiol Infect* 2006;134:579-84.
  - Bosman A, Santing RCA, Meijer PCM. Een epidemische verheffing van legionellose-meldingen op de Noordwest-Veluwe. *Inf Bulletin* 1994;5(10):158-62.
  - Braun JJ, Graaff CS de, Goey J de, Zwinderman AH, Petit PLC. Buiten het ziekenhuis opgelopen pneumonie: verwekkers en beloop bij patiënten opgenomen in een algemeen ziekenhuis. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004;148:836-40.
  - Centers for Disease Control and Prevention. Position Statement. Strengthening surveillance legionellosis and revised case definitions for legionellosis. Legionellosis resource site.
  - Centers for Disease Control and Prevention. Disease Listing, Legionellosis, Legionnaires' Disease (LD) and Pontiac fever. Oktober 12, 2005.
  - Centers for Disease Control and Prevention. Top 10 things every clinician needs to know about legionellosis. September 27, 2006.
  - Che D, Decludt B, Campese C et al. Sporadic cases of community acquired legionnaires' disease: an ecological study to identify new sources of contamination. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:466-469.
  - Duchin JS et al. Legionnaires'disease associated with potting soil – California, Oregon and Washington May-June 2000. *J. Am. Med. Ass.* 2000;284:1510.
  - Duinkerke, ASH. Redactioneel. Het beroep van tandarts: een potentieel gevaar? *Ned.Tijdschr Tandheelkd* 100 (1993) november, 483.
  - Euser SM, Pelgrim M, Boer JW den. Legionnaires' disease and Pontiac fever after using a private outdoor whirlpool spa. *Scand J Infect Dis.* 2010 Dec;42(11-12):910-6
  - Fields BS, Haupt T, Davis JP, et al. Pontiac fever due to Legionella micdadei from a whirlpool spa: Possible role of bacterial endotoxin. *J Infect Dis.* 2001;15:1289-1292.
  - Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' Disease: 25 Years of Investigation *Clin. Microbiol. Rev.* 2002;15:506-526.
  - Fiore A et al. Epidemic Legionnaires' disease two decades later: old sources, new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 1998;26:426-33.
  - Fraser DW et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia *N Engl J Med* 1977;297:1189-1197.
  - Friedman S, Spitalny K, Barbaree J et al. Pontiac fever outbreak associated with a cooling tower. *Am J Public Health* 1987;77:568-572.
  - Fry AM, et al. Legionnaires' disease outbreak in an automobile engine manufacturing

- plant. J Infect Dis. 2003 Mar 15;187(6):1015-8.
- Garcia-Fulgueiras A et al. Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain. Emerg Infect Dis 2003;9:915-21.
  - Gezondheidsraad. Bestrijding van Legionella. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003: publicatie nr 2003/12.
  - Glick TH, Gregg MB, Berman B et al. Pontiac fever. An epidemic of unknown etiology in a health department: I. Clinical and epidemiologic aspects. Am J Epidemiol 1978;107:149-160.
  - Harb OS, Gao L-Y, Kwaik YA. From protozoa to mammalian cells: a new paradigm in the life cycle of intracellular bacterial pathogens. Minireview. Environmental Microbiology 2000;2(3):251-265.
  - Hoebe CJ, Cluitmans JJ, Wagenvoort JH, van Leeuwen WJ, Bilkert-Mooiman MA. Koud leidingwater als bron van fatale nosocomiale pneumonie door Legionella pneumophila in een revalidatiekliniek. Ned Tijdschr Geneeskd. 1999;143(20):1041-5.
  - Hoek JAR van den, IJzerman EPF, Coutinho RA. Legionella-uitbraak in Amsterdam: koeltoren als bron. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:1808-11.
  - Hoepelman IM. Legionella-epidemie in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd 1999;143:1192-6.
  - Hughes MS, Steele TW. Occurrence and distribution of Legionella species in composted plant materials. Appl. Env. Microbiol. 1994;60:2003-2005.
  - IJzerman EP, Boer JW den, Lettinga KD, Schellekens J, Dankert J, Peeters M. Sensitivity of three urinary antigen tests associated with clinical severity in a large outbreak of Legionnaires' disease in the Netherlands. J Clin Microbiol 2002;40:3232-6.
  - IJzerman EP. Verslag van het 3e nationale Legionella symposium. Nieuwsbrief HVD Kennemerland november 2005.
  - Shimatsu S et al. Sampling and detection of Legionella pneumophila aerosols generated from an industrial cooling tower. Ann Occup Hyg 2001;45:421-27.
  - Jones TF, Benson RF, Brown EW, Rowland JR, Crosier SC, Schaffner W. Epidemiologic Investigation of a Restaurant-Associated Outbreak of Pontiac Fever. Clin Infect Dis 2003;37:1292-1297.
  - Jonkers RE et al. Abnormal Radiological Findings and a decreased carbon monoxide transfer factor can persist after the acute phase of Legionella pneumophila Pneumonia, CID 2004;38:605-611.
  - Kaufmann AF, McDade JE, Patton CM et al. Pontiac fever: isolation of the etiologic agent (Legionella pneumophila) and demonstration of its mode of transmission. Am J Epidemiol 1981;114:337-347.
  - Ketel RJ van, Rietra PJGM, Zanen-Lim OG, Zanen HC. Een epidemie van pneumonie door Legionella pneumophila in een Nederlands ziekenhuis. Ned Tijdschr Geneeskd 1983; 1983;127:324-7.
  - Koide M, Arakaki N, Saito A. Distribution of Legionella longbeachae and other legionellae in Japanese potting soils. J. Infect Chemother 2001;7:224-227.
  - Kooij D van der, Kiwa NV. Onderzoek en Advies, Nieuwegein. Legionella-bacteriën in (drink)waterinstallaties: bedreiging en bestrijding. Infectieziekten Bulletin 2000;11(3):47-49.
  - Kool JL. Preventing Legionnaires disease. Proefschrift UvA mei 2000.
  - Lettinga KD, Verbon A, Weverling GJ et al. Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. Emerg Infect Dis 2002;8:1448-1454.
  - Lettinga KD. An outbreak of Legionnaires' Disease at a flower show: clinical findings and studies on host defense mechanisms. Dissertatie, UvA Amsterdam, 2003.
  - 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>



- 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.
- Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994;154:2417-22.
- Marston BJ, Plouffe JF, File jr TM, Hackman BA, Salstrom SJ, Lipman HB 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* 1997;157:1709-18.
- Meenhorst PL, Cronenburg BJ van, Furth R van. De betekenis van leidingwater besmet met *Legionella pneumophila* voor het ontstaan van *Legionella*-pneumonie als ziekenhuisinfectie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983;127:327-32.
- Nagelkerke N et al. Estimating the incidence of subclinical infections with *Legionella Pneumonia* using data augmentation: analysis of an outbreak in The Netherlands. *Statist Med* 2003;22:3713-24.
- Pancer K, Stypulkowska-Misiurewicz H. Pontiac fever-nonpneumonic legionellosis. *Przegl epidmiol* 2003;57:607-12
- Plouffe, Joseph F. Legionnaires disease. Community-acquired pneumonia, edited by Marrie. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2001.
- Raggam RB, Leitner E, Muhlbauer G, Berg J, Stocher M, Grisold AJ et al. Qualitative detection of *Legionella* species in bronchoalveolar lavages and induced sputa by automated DNA extraction and real-time polymerase chain reaction. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2002;191:119-25.
- Rantakokko-Jalava K, Jalava J. Development of conventional and real-time PCR assays for detection of *Legionella* DNA in respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 2001;39:2904-10.
- Redd SC et al. A rural outbreak of Legionnaires' disease linked to visiting a retail store. *Am. J. Public Health* 1990;80:431-434.
- Rello J, Quintana E, Ausina V, Net A, Prats G. A three-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on outcome. *Chest* 1993;103:232-5.
- Sabria M et al. A community outbreak of Legionnaires' disease: evidence of a cooling tower as the source. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:642-47.
- Sabria M, Yu VL. Hospital-acquired legionellosis: solutions for a preventable infection. *Lancet Infect Dis*, 2002;2(6):368-73.
- Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM, Bonten M, Degener J, Janknegt R et al. Herziene SWAB-richtlijnen voor antimicrobiële therapie bij thuis opgelopen pneumonie. Amsterdam: Stichting Werkgroep Antibioticabeleid; 2005.
- Schrijver K, Bouwel E van, Mortelmans L et al. An outbreak of legionnaires' disease among visitors to a fair in Belgium in 1999. *Eurosurveillance* 2000;11(5):115-119.
- Shelton BG, Flanders WD, Morris GK. Legionnaires' disease outbreaks and cooling towers with amplified *Legionella* concentrations. *Curr Microbiol.* 1994;28:359-63.
- Sopena N et al. Prospective Study of Community-Acquired Pneumonia of Bacterial Etiology in Adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999;18(12):852-8.
- Steele TW, Moore CV, Sangster N. Distribution of *Legionella longbeachae* serogroup 1 and other legionellae in potting soils in Australia. *Appl. Env. Microbiol.* 1990;56:2984-2988.
- Steele TW, McLennan AM. Infection of *Tetrahymena pyriformis* by *Legionella longbeachae* and other *Legionella* species found in potting mixes *Appl. Env. Microbiol.* 1996;62:1081-1083.
- Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;337:682-7.
- Swaan CM, Dijkstra F, Sande MAB van der, Nijhof M, Brandsema PS, Timen A. Landelijke verheffing legionellosemeldingen in de maanden augustus-september 2006. *Inf Bulletin* 2007;18(03):98-101.
- Szymanska J. Risk of exposure to *Legionella* in dental practice. *AAEM*, 2004;11:9-12.

- Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jimenez P, Celis R, Cobo E et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312-8.
- Welti M, Jaton K, Altwegg M, Sahli R, Wenger A, Bille J. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* and *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory tract secretions. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:85-95.
- Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J* 2002;20:20S-27.
- Woodhead MA, Macfarlane JT, Rodgers FG, Laverick A, Pilkington R, Macrae AD. Aetiology and outcome of severe community-acquired pneumonia. *J Infect* 1985;10:204-10.
- Yu VL. *Legionella pneumophila* (Legionnaires' disease). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000, 2424-35.
- Yu VL, Plouffe JF, Pastoris MC, Stout JE, Schousboe M, Widmer A, 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.