

Nieuw licht op risico *Legionella* dankzij doorbraak in diagnostiek

Sinds de uitbraak van *Legionella* in 1999 op de Westfriese flora is enorme belangstelling ontstaan voor de preventie van *Legionella* in Nederland. In de afgelopen acht jaar zijn de totale kosten als gevolg van deze (preventieve) maatregelen in Nederland opgelopen tot 9.5 miljard euro. De maatregelen zijn gebaseerd op het uitgangspunt dat elke *Legionella* potentieel gevaarlijk is en dus bestreden moet worden. Als gevolg hiervan is een grote bedrijvigheid ontstaan op het gebied van advies, onderzoek en preventie. Desondanks is de incidentie van ziektegevallen door *Legionella* sinds 1999 alleen maar toegenomen. Onderzoek van Streeklaboratorium Kennemerland, TNO en Vitens laat zien dat het mogelijk is om onderscheid te maken tussen gevaarlijke en ongevaarlijke legionellabacteriën. De resultaten van dit onderzoek zijn vertaald naar een legionellachip die binnenkort op de Nederlandse markt geïntroduceerd wordt (zie ook pagina 49). Deze chip maakt het mogelijk om tot een betere inschatting van het daadwerkelijke risico voor de volksgezondheid te komen.

De aandacht voor *Legionella* bestaat nog maar kort. De speurtocht naar de oorzaak van een groot aantal doden tijdens een veteranencongres in Philadelphia in 1976 leidde tot de identificatie van *Legionella pneumophila* als veroorzaker. Nederland werd wakker geschud door de uitbraak in Bovenkarspel in 1999 waarbij 32 doden vielen. Na de uitbraak in Bovenkarspel zijn in Nederland op grote schaal maatregelen genomen om dergelijke uitbraken te voorkomen. Deze maatregelen waren gebaseerd op de stand van kennis en technologie van dat moment. Nieuw onderzoek gecombineerd met nieuwe technologische mogelijkheden laat echter zien dat sommige uitgangspunten van destijds niet correct waren. Tevens laat dit onderzoek zien dat andere mogelijkheden bestaan om tot een betere risicoinschatting te komen.

Doorbraak in microbiële diagnostiek

De diagnostiek van *Legionella* is gebaseerd op het kweken van de bacterie op selectieve voedingsbodems. Deze werkwijze is vergelijkbaar met die in de klinische diagnostiek in ziekenhuizen en de voedingsmiddelen diagnostiek. De regelgeving zoals die in Nederland sinds Bovenkarspel is opgesteld, is dan ook gebaseerd op deze aanpak (vastgelegd in NEN 6265). Deze regelgeving is gebaseerd op het criterium dat als meer dan 50 legionellabacteriën aanwezig zijn in een liter water, er sprake is van een positief monster (getallen zijn opgerekend in de tijd). Bij deze aanpak zijn twee grote beperkingen:

- Legionellabacteriën groeien heel langzaam, waardoor het zeven dagen duurt voordat er een eerste resultaat is en nog eens vijf dagen voor een bevestiging;
- Alle legionellabacteriën worden over één kam geschoren.

Als we beginnen met het tweede punt, is het goed zich te realiseren dat er tientallen (en misschien nog wel meer) verschillende soorten *Legionella* bestaan, waarvan slechts één soort, *Legionella pneumophila*, het overgrote deel van alle ziektegevallen veroorzaakt en enkele andere soorten heel incidenteel ziektegevallen veroorzaken. Tevens is duidelijk geworden dat sommige

legionellasoorten, zoals *L. anisa*, die niet of nauwelijks ziektes kan veroorzaken, heel frequent voorkomen in water. Dit betekent dat een groot aantal positieve monsters volgens de regelgeving veroorzaakt wordt door ongevaarlijke bacteriën. Dezelfde redenering kan nog een stap verder worden doorgevoerd: zijn binnen de soort *L. pneumophila* alle isolaten wel even gevaarlijk? Men moet zich hierbij realiseren dat binnen de microbiologie tot voor kort werd aangenomen dat alle stammen van een bacteriesoort zeer nauw verwant waren. Uit DNA-onderzoek van de laatste tien jaar bleek echter dat dit niet het geval is en dat veel verschillen bestaan tussen bacteriestammen binnen één soort (individuele variatie). Dit is te vergelijken met verschillen op DNA-niveau tussen individuele mensen. Deze manier van denken hebben we de afgelopen jaren ook losgelaten op de legionellaproblematiek. Daarbij zijn drie zaken gecombineerd: kennis over *Legionella* en goed gedocumenteerde stammencollecties van het Streeklaboratorium Kennemerland (dat betrokken was bij het onderzoek naar de uitbraak in Bovenkarspel en zich sindsdien ontwikkelde tot kenniscentrum in Nederland), technologische ontwikkelingen voor het analyseren van DNA van bacteriën binnen TNO én de kennis van de legionellaproblematiek in de waterwereld en de bereidheid te investeren in een dergelijk innovatie van Vitens.

Kort gezegd kwam het onderzoek neer op een nauwkeurige vergelijking van de DNA-samenstelling van bacteriestammen van *L. pneumophila* die ziekten hadden veroorzaakt met het DNA van bacteriestammen die geen ziekte hadden veroorzaakt en dat hoogstwaarschijnlijk ook niet konden. Uit deze vergelijking is uiteindelijk een klein aantal DNA-markers naar voren gekomen die het mogelijk maken de echte ziekteverwekkende stammen van *L. pneumophila* met grote waarschijnlijkheid te herkennen. Daarnaast maakt het feit dat een analyse niet meer op kweken gebaseerd hoeft te zijn maar op basis van DNA-markers kan plaatsvinden, het mogelijk de analysetijd terug te brengen van zeven tot twaalf dagen naar één werkdag. Het ligt in de bedoeling deze nieuwe aanpak op korte termijn op de Nederlandse markt te introduceren.



Het falen van de huidige aanpak

De huidige diagnostiek, gericht op het aantonen van *Legionella* in drink- en proceswater, maakt onderdeel uit van een pakket aan overheidsmaatregelen om de incidentie van *Legionella* terug te dringen. De enorme toename aan maatregelen in de periode 1999-2007 met een totale kostenomvang van 9,5 miljard euro heeft echter niet geleid tot het gewenste effect. Sterker nog: het aantal gevallen van de legionairsziekte is vanaf 1999 met een factor tien toegenomen.

Op basis van beschikbare informatie worden in Nederland 100.000 monsters geanalyseerd op de aanwezigheid van *Legionella*. In 15 procent van de gevallen ontstaat daarbij de verdenking op *Legionella*. In een zeer klein percentage blijkt achteraf dat het hierbij gaat om *Legionella pneumophila*. Daarbij laten statistische cijfers zien dat het aantal ziektegevallen absoluut is toegenomen, maar de laatste jaren schommelt tussen de 200 en 300 met uitzondering van 2006.

In veel gevallen blijkt dat ten gevolge van de aanwezigheid van *Legionella* in een watermonster een groot aantal procedures wordt gevolgd voor het verwijderen van de bacterie uit het leidingnet om het risico voor de volksgezondheid te beperken. Het betreft echter in heel veel gevallen onschuldige bacteriën. Tegelijkertijd kan niet uitgesloten

worden dat een deel van de echt gevaarlijke situaties gemist wordt door de momenteel in gebruik zijnde methoden (bijvoorbeeld het slecht of niet kweekbaar zijn van sommige gevaarlijke stammen). De contradictie tussen de enorme hoeveelheid geld die geïnvesteerd wordt om de legionellaproblematiek terug te dringen en de toename van het aantal ziektegevallen vraagt ons inziens om een heel andere aanpak van de legionellaproblematiek.

Mogelijkheden voor nieuwe aanpak

Centraal in de nieuwe aanpak staat het beter onderscheid kunnen maken tussen echt gevaarlijke stammen van *L. pneumophila* en ongevaarlijke stammen van deze soort en andere legionellasoorten. Het op korte termijn beschikbaar komen van de door TNO en Vitens in samenwerking met Streeklaboratorium Kennemerland ontwikkelde legionellachip gaat deze mogelijkheid ook daadwerkelijk bieden: onderscheid maken tussen situaties met hoog en laag risico wat de volksgezondheid betreft. Juiste en snelle informatie zal leiden tot een enorme reductie van kosten voor bedrijven en instellingen vanwege de accurate informatie en snelheid waarmee uitsluitsel kan worden gegeven.

In combinatie met andere activiteiten, zoals een geografisch informatiesysteem van alle vondsten van *L. pneumophila* in Nederland (ontwikkeling door streeklaboratorium Kennemerland), leidt dit ook tot een betere beheersing van de legionellaproblematiek in potentieel risicovolle situaties.

De legionellachip is in staat om in vier uur vast te stellen of een watermonster *Legionella* bevat en of het hierbij gaat om een ziekteverwekkende variant. In vergelijking met de traditionele methode, waarbij een watermonster gedurende twee weken op kweek gezet moet worden, is dit een doorbraak in de bestrijding van *Legionella*.

Een blik in de toekomst

De toepassing van nieuwe methoden binnen de diagnostiek kost tijd. Validatie, acceptatie en inbedding binnen de wet en regelgeving zijn tijdrovend. De voordelen van de legionellachip bieden op drie fronten grote bijdragen: een hernieuwd inzicht in de pathogeniciteit en virulentie van specifieke stammen van *Legionella pneumophila* en het risico voor de volksgezondheid, de beschikbaarheid van een laboratoriumtest die in staat is binnen zeer korte tijd een inschatting te maken van het daadwerkelijke

gevaar voor de volksgezondheid én de enorme kostenreductie van de implementatie van deze diagnostiek.

Het door Vitens en TNO opgerichte bedrijf Legyon zal zich volledig gaan richten op het op de markt brengen van de legionellachip.

De komende jaren streven bovengenoemde partijen naar een verdere samenwerking met instellingen als KWR Water Research Institute, RIVM en de (inter)nationale industrie.

Rik Thijssen en Frank Schuren (TNO)
Walter van der Meer (Vitens)
Jeroen den Boer (GGD Haarlem/
Streeklaboratorium Kennemerland)