

6. Cuttini M, Nadai M, Kaminski M et al. End-of-life decisions in neonatal intensive care: physicians' self-reported practices in seven European countries. *Lancet* 2000;355:2112-8.
7. Vincent JL. Forgoing life support in western European intensive care units: the results of an ethical questionnaire. *Crit Care Med* 1999;27:1626-33.
8. Bernard HR, Kilworth P, Kronenfeld D et al. The problem of informant accuracy: the validity of retrospective data. *Annu Rev Anthropol* 1984;13:495-517.
9. Hofmann JC, Wenger NS, Davis RB et al. Patient preferences for communication with physicians about end-of-life decisions. *SUPPORT Investigators. Ann Intern Med* 1997;127:1-12.
10. Teno J, Lynn J, Wenger N et al. Advance directives for seriously ill hospitalized patients: effectiveness with the patient self-determination act and the SUPPORT intervention. *SUPPORT Investigators. J Am Geriatr Soc* 1997;45:500-7.
11. Weiss SC, Emanuel LL, Fairclough DL et al. Understanding the experience of pain in terminally ill patients. *Lancet* 2001;357:1311-5.
12. Teno J. End of life decision-making: from whether to when. I: van der Heide A, Onwuteaka-Philipsen B, Emanuel EJ et al, eds. *Clinical and epidemiological aspects of end-of-life decision-making*. Amsterdam: Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, 2001.

Legionella-infektioner i Randers

Embedslægeassistent Marianne G. Rudbeck & embedslægeassistent Henrik Lyngbeck Hansen

Embedslægeinstitutionen for Vejle Amt, og
Embedslægeinstitutionen for Århus Amt

Resumé

Introduktion: Anmeldeshyppigheden af *Legionella*-pneumonier fra Randers Centralsygehus' optageområde til Embedslægeinstitutionen for Århus Amt gav mistanke om en øget incidens af *Legionella*-infektioner i området i forhold til den øvrige del af amtet. Formålet med undersøgelsen var at afklare, om man ved analyse af laboratoriedata også kunne vise en øget *Legionella*-forekomst i området.

Materiale og metoder: Data omfattede alle *Legionella*-laboratorieundersøgelser fra januar 1996 til oktober 2000 fra Statens Serum Institut og Mikrobiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital. Journaler fra Randers Centralsygehus blev gennemgået på tilfældene fra Randers Centralsygehus' optageområde til karakterisering af indlæggelsesårsag, rejserelaterede eller nosokomielle tilfælde og adresse på sygdomstidspunktet. Til visuel vurdering af eventuelle ophobninger blev der foretaget geokodning ud fra adresserne i Geografisk Informations System (GIS).

Resultater: Der var en øget incidens af *Legionella*-infektioner i Randers Centralsygehus' optageområde (Standardiseret incidensratio (SIR) = 1,97) og i Randers Kommune (SIR = 2,58) i forhold til den øvrige del af Århus Amt. Incidensen var stigende med alderen i Randers Centralsygehus' optageområde med en medianalder på 67 år mod 57 år i resten af amtet. Der var en undersøgelsehyppighed i hele befolkningen på 0,3% pr. år.

Diskussion: Forskel i undersøgelsehyppighed, nosokomielle tilfælde, rejserelaterede tilfælde eller udbrud i enkelte områder kunne ikke forklare den statistisk signifikant øgede incidens i Randers Centralsygehus' optageområde, som primært kunne tilskrives Randers Kommune. Der var øget incidens af *Legionella*-infektion i alle aldersgrupper og højest hos de ældre i Randers Centralsygehus' optageområde. Der er behov for yderligere undersøgelser til afdækning af årsager.

Legionella-infektion (LI) konstateres typisk som *Legionella*-pneumoni (LP) eller Pontiac-feber. LP er langt den hyppigst fundne form for LI. Pontiac-feber er en selvlimiterende influenzalignende sygdom uden lungeinvolvering [1].

Legionella-bakterien forekommer naturligt i ferskvand. Under de rette betingelser opformerer *Legionella*-bakterien sig i vandinstallationer og kan forårsage smitte af flere personer på én gang. Smittemåden er enten dråbeinfektion med inhalation af bakterieholdige aerosoler eller aspiration [1]. Færre end 5% af personer, der ved udbrud har været eksponeret for kontamineret aerosol, bliver syge [2]. Der er ikke rapporteret om smitte fra person til person [3].

Danmark har det højeste antal registrerede LP pr. indbygger i Europa, ca. 20 tilfælde pr. mio. pr. år, mod et europæisk gennemsnit på 4,3 pr. mio. pr. år [4]. En stor del af forskellen kan skyldes forskelle i definitioner, diagnostiske metoder, overvågningssystemer og datapræsentation [5].

Det kan diskuteres, om der kræves to eller flere tilfælde med LI, før det kan betragtes som et udbrud [1]. Ifølge European Working Group for Legionella Infections medfører to *Legionella*-tilfælde over to år på samme lokalisation yderligere tiltag [6]. Hovedparten af LI er sporadiske [7], men flere opgørelser har vist, at tilsyneladende enkeltstående tilfælde i virkeligheden indgik i årelange udbrud [1, 8].

De lovpligtige anmeldelser af LP gav mistanke om øget forekomst i Randers Centralsygehus' optageområde. Formålet med undersøgelsen var at afklare, om man ved analyse af laboratoriedata kunne vise en forøget *Legionella*-forekomst i Randers Centralsygehus' optageområde i forhold til den øvrige del af Århus Amt i perioden 1996-2000. Desuden var målet at forsøge at afdække mulige forklaringer på en hyppigere forekomst, herunder undersøgelsehyppighed, nosokomielle tilfælde, rejserelaterede tilfælde eller lokal geografisk ophobning.

Materiale og metoder

Materialet omfatter *Legionella*-antistoftest (LAT), *Legionella*-urintest (LUT), polymerasekædereaktion (PCR) og dyrkning i

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Århus Amt fra den 1. januar 1996 til den 31. oktober 2000 fra Statens Serum Institut (SSI), samt fra Mikrobiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital (ÅU) (LUT, PCR og dyrkning). Materialet indeholder oplysninger om køn (fraset data fra ÅU), fødselsdato, rekvirent og eventuelt serogruppe. Der forelå i alt 14.632 prøver fra SSI og 2.733 prøver (heraf ca. to tredjedele som dyrkning pga. projekt) fra ÅU. I alt 9.883 personer blev undersøgt for *Legionella* i Århus Amt i perioden.

De diagnostiske kriterier i undersøgelsen er SSI's kriterier for LI i 1996 [9].

Prøvesvarene blev sorteret efter fødselsdato, køn, prøvetagningsdato, rekvirent samt ud fra bemærkning om eventuelle andre prøvetagningsnumre fra SSI og kodet som positiv eller negativ på individniveau ud fra SSI's eller ÅU's registrering. Ved flere test inden for et halvt år er tilfældet registreret som samme sygdomsperiode.

Prøvesvarene er opgjort på Randers Centralsygehus' optageområde (Hadsten, Langå, Mariager, Nørhald, Purhus, Randers, Rosenholm, Rougsø og Sønderhald Kommuner) og den øvrige del af Århus Amt ud fra primær rekvirent.

På grund af øget incidens i Randers Centralsygehus' optageområde blev samtlige 59 journaler på Randers Centralsygehus gennemgået, fraset et tilfælde, der alene var diagnosticeret hos praktiserende læge. Tilfælde opstået ti dage eller flere efter indlæggelse eller inden for to dage efter udskrivelse blev defineret som nosokomial. Tilfælde opstået 2-9 dage efter indlæggelse blev registreret som mulig nosokomial [1, 4]. Rejse-relaterede LI blev defineret som rejserelateret, hvis der i journalen forelå oplysninger om rejseaktivitet, der kunne relateres til LI.

Adressekoordinaterne blev lagt ind i et geografisk informationssystem (Arc View 3.2) [10] til klarlægning af eventuelle geografiske ophobninger ved visuel vurdering ud fra bebyggelsesmæssige sammenhænge.

Relative risiko (RR) med 95% konfidensinterval som statistisk signifikansniveau er anvendt. Der er anvendt statistik-

programmet NSCC/PASS 2000, Dawson edition. Standardiseret incidensratio (SIR) er beregnet som summen af antal *Legionella*-tilfælde i forhold til det forventede antal tilfælde ud fra forekomsten i resten af Århus Amt, baseret på aldersstandardisering for aldersgruppen 0-40 år og herefter i tiårsaldersgrupper.

Resultater

I Randers Centralsygehus' optageområde var incidensen af LI i gennemsnit 93 pr. mio. indbyggere pr. år, i den øvrige del af amtet 43 pr. mio. indbyggere pr. år (SIR = 1,97 (1,51-2,54)). Incidensen var højere for Randers Centralsygehus' optageområde for alle år (Figur 1).

Der var en mere end dobbelt så høj forekomst af LI i Randers Kommune som i den øvrige del af Århus Amt (SIR = 2,58 (1,83-3,55)). I landkommunerne (alle kommuner undtagen Randers) var der en ikke signifikant forskel (SIR = 1,37 (0,86-2,08)).

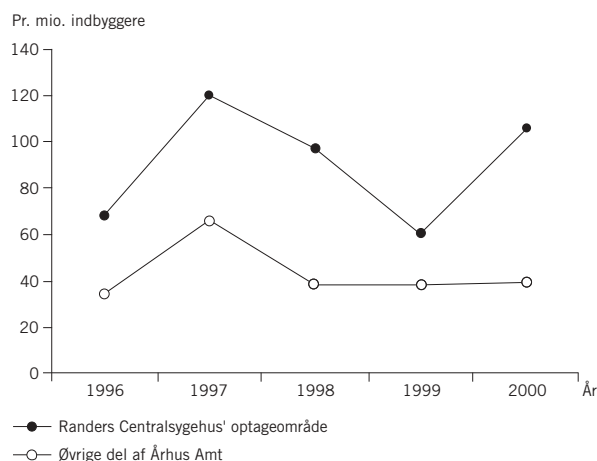
3% var alene diagnosticeret på ÅU; alle fra den øvrige del af amtet.

Der var en stigende incidens med alderen i aldersgrupperne efter 60 år i Randers sygehusoptageområde (Figur 2). Medianalderen i Randers var 67 (spændvidde: 38-92) år, og i det øvrige amt var den 57 (spændvidde: 21-89) år.

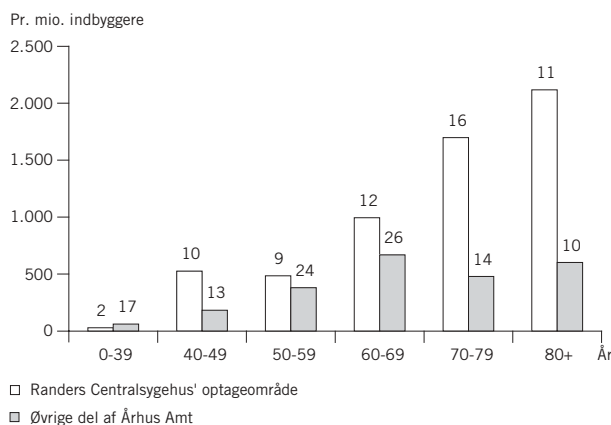
Kønfordelingen var 1,6:1 (mand/kvinde) i Randers. I den øvrige del af amtet var kønfordelingen 1,5:1. Der var ikke signifikant forskel mellem områderne.

I Randers Centralsygehus' optageområde havde 55% (33 af 60) af personerne med positiv test en *Legionella pneumophila* serogruppe 1-infektion, mod 41% (43 ud af 104) (SIR = 2,66 (1,83-3,74)) i det øvrige amt. Der var ikke signifikant forskel ved sammenligning af alle øvrige serogrupper inkl. ikkeklassificerede (SIR = 1,40 (0,92-2,03)).

32% af alle undersøgte i Randers Centralsygehus' optageområde fik foretaget en LUT mod 29% i den øvrige del af amtet (RR = 1,11 (1,03-1,19)). Andelen af positive LUT (35%) var



Figur 1. Den årlige incidens af *Legionella*-infektioner i Randers Centralsygehus' optageområde sammenlignet med den øvrige del af Århus Amt 1996-2000.



Figur 2. Incidensen af *Legionella*-infektioner (1996-2000) i aldersgrupper i Randers Centralsygehus' optageområde sammenlignet med den øvrige del af Århus Amt. Absolut antal er angivet over søjlerne.

VIDENS KAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Tabel 1. Beskrivelse af *Legionella*-tilfældene i Randers Centralsygehus' optageområde fra januar 1996 til oktober 2000 ud fra journalmateriale.

	% (n)
Legionærsyge som udskrivningsdiagnose	66 (39)
Pneumoni som udskrivningsdiagnose (ekskl. tilfælde med diagnosen legionærsyge)	25 (15)
Nosokomielle/mulige nosokomielle tilfælde	9 (5)
Rejserelaterede tilfælde	5 (3)
Tilfælde med anden sygdom	70 (41)
Rygere	36 (21)
Døde i forbindelse med <i>Legionella</i> -infektionen	10 (6)
Supplerende alkoholrelateret diagnose	2 (1)

den samme i de to områder. Der var foretaget dyrkning i henholdsvis 18% og 36% af tilfældene i Randers Centralsygehus' optageområde og den øvrige del af amtet samt PCR på henholdsvis 30% og 12%. Der forelå serogruppebestemmelse på ca. 87% i Randers og ca. 95% i den øvrige del af amtet.

Der var ikke nogen signifikant forskel på antallet af undersøgte personer i Randers Centralsygehus' optageområde og antallet af undersøgte i den øvrige del af amtet (SIR = 0,98 (0,94-1,02)). 0,3% af befolkningen blev årligt undersøgt for *Legionella*.

91% af *Legionella*-tilfældene var registreret som legionærsygdom eller pneumoni (Tabel 1), og 41 (70%) af de 59 *Legionella*-tilfælde i Randers Centralsygehus' optageområde havde en anden diagnosticeret sygdom (Tabel 1). De hyppigste var kronisk lungesygdom (31%, 18 ud af 59) eller en ondartet lidelse (14%, 8 ud af 59).

37 (63%) ud af de 59 *Legionella*-tilfælde i Randers Centralsygehus' optageområde havde adresse i Randers Kommune (Figur 3), heraf boede 43% i etagebyggeri. De øvrige tilfælde var jævnt fordelt i landkommunerne. Fire (11%) af personerne med LI i Randers Kommune var bosiddende syd for Randers Fjord (incidens ca. 50 pr. mio./år). Der var ikke signifikant forskel (RR = 2,7 (0,9-9,1)) mellem LI i Randers Kommune nord og syd for Randers Fjord.

Ved visuel vurdering (Figur 3) kan der være flere mulige clusterdannelser.

Ved visuel vurdering ud fra bebyggelsessammenhænge (1:25.000) har der været en mulig clusterdannelse bestående af tre tilfælde i 1996-1997. Der er her tale om et samlet boligbyggeri med fjernvarmeforsyning til varmtvandsbeholder. Husstandene for to af de personer, der havde LI, blev forsynet fra samme varmtvandsbeholder, og husstanden for det tredje LI-tilfælde blev forsynet fra anden varmtvandsbeholder. De tre tilfælde af LI i 1996-1997 var forårsaget af *Legionella pneumophila* serogruppe 1.

Diskussion

I perioden 1996-2000 var der en øget incidens af LI i Randers Centralsygehus' optageområde. Der var øget forekomst i aldersgrupperne over 40 år, øget forekomst af ældre med LI samt øget hyppighed af *Legionella pneumophila* serogruppe 1-infektion. Dette er så vidt vides den første undersøgelse, der

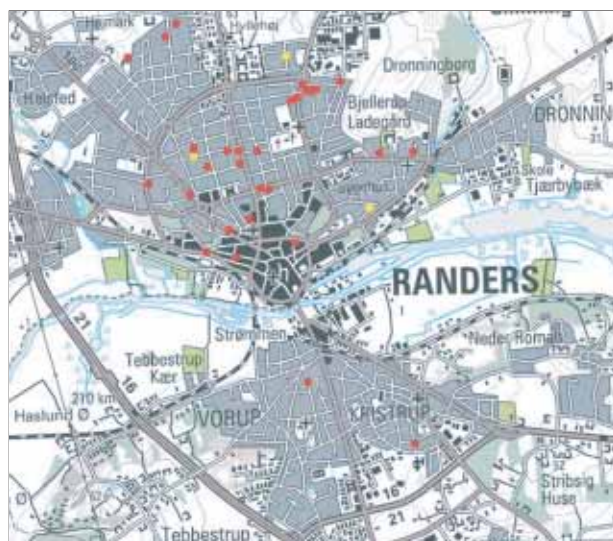
påviser geografisk forskel af forekomst af LI i Danmark.

Bhopals undersøgelse i Skotland 1978-1986 [11] byggede på laboratoriedata. Han fandt en incidens på 5,6 pr. mio. indbyggere for ikkeudbrudstilfælde og ikkerejserelaterede tilfælde. Incidensen varierede geografisk mellem sygehusoptageområder, byer og inden for byer. I byen med den højeste forekomst var den gennemsnitlige incidens over 100 pr. mio. indbyggere [11], hvilket er foreneligt med fundet i aktuelle undersøgelser. *Bhopal* viste øget LI tæt på køletårne [12]. Der er ingen køletårne i tilknytning til vandforsyningsanlæggene i Randers. Det er svært at sammenligne incidens over tid pga. indførelse af flere diagnostiske undersøgelsesteknikker og øget opmærksomhed på sygdommen. Incidensen i Danmark 1982-1985 var 6,0 pr. mio. indbyggere [5], aktuelt er den for LP ca. 20 pr. mio. indbyggere [4].

Ved sammenligning af fundene i denne undersøgelse og SSI's data, der bygger på konfirmerede anmeldelser af LP, er forekomsten af LI i Randers 4-5 gange højere. En sammenligning mellem LP og LI er rimelig, da 91% af LI i Randers var legionærsyge eller pneumoni, som forventet fra andre undersøgelser [5,9].

I Randers var 8,5% af tilfældene nosokomielle/muligt nosokomielle, hvilket er lavt i forhold til landet som helhed, hvor nosokomielle LP i 2000 udgjorde 19% [4]. I USA er der påvist 60% nosokomielle/muligt nosokomielle tilfælde [5, 6]. *Legionella*-bakterien er tidligere påvist at være udbredt på danske hospitaler og institutioner [13], men i aktuelle undersøgelser kan den høje forekomst i Randers ikke forklares ud fra en høj forekomst af nosokomielle tilfælde.

Medianalderen eller gennemsnitsalder for LP er på 50-60 år [4, 5, 11]. I Randers Centralsygehus' optageområde var medianalderen 67 år, og der var stigende incidens med alderen. I den øvrige del af amtet var der ingen stigning med alderen



Figur 3. Personer med *Legionella*-infektion i Randers (1:100.000) fra januar 1996 til oktober 2000. Tilsyneladende sporadisk *Legionella*-infektion (rød). Rejserelateret eller nosokomial *Legionella*-infektion (gul).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

efter 60 år. Begge dele er beskrevet i litteraturen [5, 11]. Den øgede incidens i Randers kan således delvist forklares ved, at flere over 60 år får LI i Randers. Aldersforskellen kan ikke forklares ud fra en øget undersøgelseshyppighed af ældre i Randers. Det kan evt. skyldes øget virulens [3] eller øget udsættelse for *Legionella*-bakterien.

Der blev ikke fundet nogen forskel i undersøgelseshyppighed i de to områder. I *Bhopals* undersøgelse er ligeledes vist, at forskelle i undersøgelseshyppighed ikke kan forklare en øget forekomst i nogle områder [11]. I overensstemmelse med *Bhopal* [11] skyldes de geografiske forskelle ikke forskelle i adgang til diagnostiske metoder.

Der var øget forekomst af *Legionella pneumophila* serogruppe 1 i Randers Centralsygehus' optageområde. Brugen af LUT var stort set ens i de to områder. Ved diagnosticering ved PCR foreligger der ikke serogruppebestemmelse. Der er foretaget flere dyrkninger i den øvrige del af Århus Amt. Diagnosticering ved dyrkning er mere sikker, og hvilken indflydelse det har på serogruppebestemmelserne i de to områder kan ikke endeligt afklares. Rejserelateret LI forårsages ofte af *Legionella pneumophila* serogruppe 1. Der var færre rejserelaterede tilfælde (ca. 5%) i Randers end i Danmark generelt [9].

I Danmark er der på kasuistisk basis rapporteret om fire mindre udbrud i Danmark, der har været relateret til spabade, spildevandsslam og varmtvandsanlæg [14-17]. Ingen af disse havde forbindelse til Randers. Det kan ikke udelukkes, at den øgede forekomst i den nordlige del af Randers skyldes ét større eller flere mindre clustertilfælde, men det er ud fra det aktuelle ikke muligt at afgrænse eventuelle *clusters* ud fra mulige årsagssammenhænge såsom vandforsyning, varmtvandsforsyning eller fælles rørsystemer. Det er valgt alene at afgrænse mulige *clusters* ud fra fælles boligbyggeri. Den bebyggelsesmæssige afgrænsede *cluster* på tre tilfælde inden for et enkelt boligbyggeri i Randers kan ikke forklare den konstaterede overhyppighed.

En tysk undersøgelse har påvist *Legionella*-bakterien i 26% af varmtvandssystemerne i offentlige og private bygninger [18]. Det er vist, at »fælles« varmtvandssystem kunne forklare 35% (7 af 20) af *Legionella*-tilfældene, og at 5% (1 ud af 20) skyldtes eget varmtvandssystem [19]. I Randers formodes mange af borgerne at have »fælles« varmtvandssystem, hvor flere husstande f.eks. inden for samme boligblok er tilknyttet samme varmtvandssystem. 43% af de personer, der blev ramt af *Legionella* boede i etagebyggeri, og spredningen kunne måske skyldes opformering af *Legionella*-bakterien i »fælles« varmtvandssystemer.

En risikofaktor for LI kan være nedsat immunforsvar f.eks. ved anden sygdom [20]. For nærværende er der ikke undersøgt for forskel i værtsfølsomhed, men 70% i Randers havde anden sygdom. I en amerikansk undersøgelse er fundet anden sygdom hos knap 40%. Undersøgelsen omfattede dog blandt andet ikke kroniske lungesygdomme [21].

Denne undersøgelse har vist, at incidensen i Randers er hø-

jere end i det øvrige amt, samt at der er forskel i aldersmæssig forekomst og fordelingen af *Legionella pneumophila*-serogrupper. Undersøgelsen kan ikke påvise årsagen, men det kan udelukkes, at det drejer sig om kendte smitekilder såsom hospitaler (nosokomielle tilfælde) og udenlandsrejser. Mulige forklaringer på den øgede incidens må afvente yderligere undersøgelser.

Korrespondance: Marianne Rudbeck, Skelagervej 632, DK-8200 Århus N.
E-mail: rudbeck@dadlnet.dk

Antaget: 20. august 2003

Interessekonflikt: Ingen angivet

Taksigelse: Tak til Jens Peter Brangstrup Hansen, Embedslægeinstitutionen for Århus Amt, for støtte og opbakning. Tak til Statens Serum Institut for fremskaffelse af data. Tak til Kort & Matrikelstyrelsen for udlån af kort og registrering på adressekoordinater.

Litteratur

- Bangsborg JM, Uldum SA. Legionellainfektioner: Diagnostiske og profylaktiske udfordringer. Ugeskr Læger 2001;163/4: 417-419.
- Hoge CW, Breiman RF. Advances in the epidemiology and control of Legionella infections. Epidemiol Rev 1991;13:329-40.
- Kool JL, Buchholz U, Peterson C et al. Strengths and limitations of molecular subtyping in a community outbreak of Legionnaires' disease. Epidemiol. Infect 2000;125:599-608.
- Nielsen MS, Samuelsson S, Uldum S et al. Legionella-pneumoni 2000. Epi-nyt 2001;uge 36.
- Bhopal RS. Geographical variation of Legionnaires' disease: a critique and guide to future research. Int Epidemiol 1993;22:1127-36.
- Joseph C, Lee J, Van Wijngaarden J et al. European Guidelines for Control and Prevention of Travel Associated Legionnaires' Disease. The European Surveillance Scheme for Travel Associated Legionnaires' Disease and the European Working Group for Legionella Infections, 2002.
- Marston BJ, Plouffe JF, File TM et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Arch Intern Med 1997;157:1709-18.
- Fry NK, Alexiou-Daniel S, Bangsborg J et al. A multicenter evaluation of genotypic methods for the epidemiologic typing of Legionella pneumophila serogroup: results of a pan-European study. Clin Microbiol Infect 1999;5: 462-77.
- Poulsen S, Uldum S. Legionella infektioner 1995. Epi-nyt 1996;uge 24.
- Hansen HL, Poustrup A. Address geocoding for small area environmental health studies in Denmark. I: Briggs DJ, ed. GIS for emergency preparedness and health risk reduction. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publisher, 2002:227-40.
- Bhopal RS, Fallon RJ. Variation in time and space of non-outbreak Legionnaires' disease in Scotland. Epidemiol Infect 1991;106:45-61.
- Bhopal RS, Fallon RJ, Buist EC et al. Proximity of the home to a cooling tower and risk of non-outbreak Legionnaires' disease. BMJ 1991;302:378-83.
- Asbjørn J, Andersen HK. Legionella pneumophila i det varme brugsvand på danske sygehuse og institutioner. Ugeskr Læger 1995;157:586-9.
- Lüttichau HR, Vinther CC, Uldum SA et al. Et udbrud af Pontiac-feber blandt børn og voksne efter brug af et spabad. Ugeskr Læger 1999;161:3458-62.
- Bang S, Uldum S, Hanenhøj H et al. Legionella-infektioner 1996-1997. Epi-nyt 1998;uge 42/43.
- Uldum S. Legionella-infektioner 1998. Epi-nyt 2000;uge 2.
- Graversen L, Uldum S. Legionella-pneumoni 1999. Epi-nyt 2000;uge 36.
- Zieth B, Wiese F, Brengelmann F et al. Presence of Legionellaceae in warm water supplies and typing of strains by polymerase chain reaction. Epidemiol. Infect 2001;126:147-52.
- Stout JE, Yu VL. Legionellosis. N Engl J Med 1997;337:682-6.
- Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' Disease. Arch Intern Med 1994;154:2417-22.