

Infektionsquellensuche bei ambulant erworbenen Fällen von Legionärskrankheit

Ergebnisse der LeTriWa-Studie; Berlin, 2016–2020

Teil 1 (Studienmethodik)

Der Bericht über die „Infektionsquellensuche bei ambulant erworbenen Fällen von Legionärskrankheit – Ergebnisse der LeTriWa-Studie; Berlin, 2016–2020“ erfolgt in zwei Teilen: In dieser Ausgabe wird zunächst die Einführung, das Ziel und die Methodik der LeTriWa-Studie vorgestellt. In Ausgabe 28/2022 (Erscheinungsdatum: 14.07.2022) folgen dann die Ergebnisse und Diskussion. Der detaillierte Studienverlauf, Falldefinitionen und Labormethoden sowie vorläufige Ergebnisse wurden 2020 im Journal PloS One veröffentlicht.¹

Zusammenfassung

Bei den meisten Fällen mit ambulant erworbener Legionärskrankheit (AE-LK) gelingt es auch in internationalen Studien nicht, die verantwortliche Infektionsquelle nachzuweisen. Ein Ziel der Berliner LeTriWa-Studie („Legionellen in der Trinkwasser-Installation“) war es, herauszufinden, bei wie vielen Fällen evidenzbasiert eine Infektionsquelle identifiziert werden kann. Wir rekrutierten Fälle mit AE-LK und jeweils zwei Kontrollpersonen. Von Fallpersonen wurden Urin- und tiefe Atemwegsproben an das Konsiliarlabor (KL) für Legionellen zur Typisierung geschickt. Fälle und Kontrollpersonen wurden per Fragebogen u. a. zu Expositionen befragt und Wasserproben wurden aus dem Haushalt genommen. Bei den Fällen wurden zudem ggf. häusliche Nicht-Trinkwasserquellen (hNTW-Quellen) und externe, außerhäusliche Infektionsquellen beprobt. Alle Umweltproben wurden im Labor des Umweltbundesamtes (UBA) auf Legionellen untersucht. Die Isolate wurden ebenfalls im KL typisiert und – soweit verfügbar – mit dem bei der Fallperson identifizierten Stamm abgeglichen. Für die Zuordnung einer Infektionsquelle wurde eine Evidenz-Matrix entwickelt, mit der die Studienteilnehmenden anhand von drei Evidenztypen (mikrobiologische, Cluster- und analytisch-vergleichende Evidenz) entweder einer externen, außerhäuslichen Infektionsquelle, einer hNTW-Quelle oder häuslichem Trinkwasser (hTW) zugeordnet werden konnten.

Einführung

Die Legionärskrankheit ist eine nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) meldepflichtige Pneumonie, die durch eine (laborbestätigte) Legionelleninfektion verursacht wird. Legionellen sind wasserbürtige Bakterien und kommen typischerweise in Wassersystemen oder in Biofilmen vor. Als virulenzassoziiert gelten Legionellenstämme mit dem monoklonalen Antikörpertyp 3/1 (MAb 3/1-positiv).^{2,3} Eine Infektion erfolgt in der Regel durch das Einatmen erregerhaltiger Aerosole.⁴ Übertragungen konnten schon mit einer Vielzahl von Infektionsquellen assoziiert werden, wie z. B. Aerosole von Verdunstungskühlanlagen,^{5,6} Whirlpools^{7,8} und von häuslichen sanitären Anlagen (z. B. Dusche).⁹ Auch eine unzureichend hygienische Handhabung von hTW zur Befüllung von Luftbefeuchtern oder CPAP-Geräten für Personen mit Schlafapnoe können zu Fällen von Legionärskrankheit führen.^{10–12} Die Letalität der Legionärskrankheit liegt bei etwa 5%.¹³

Epidemiologisch werden reiseassoziierte und krankenhausassoziierte Fälle von AE-LK unterschieden, wobei mindestens 70% aller Meldedfälle auf AE-LK entfallen.¹⁴ Dabei ist die Epidemiologie von AE-LK, die nicht Teil eines größeren Ausbruchs sind, nur unzureichend erforscht. In bisherigen Studien gelang der Nachweis von Infektionsquellen nur in etwa 5–10% der Fälle.^{15–17} Dies ist zum Teil darauf zurückzuführen, dass ein Fall von Legionärskrankheit üblicherweise nur dann einer Infektionsquelle zugeordnet wird, wenn eine genotypische, auf identischen Sequenztypen basierende Übereinstimmung gefunden wurde. Oft ist es aber schwierig, zusätzlich zu den Wasserproben aller potenziellen Infektionsquellen auch tiefe Atemwegsproben der erkrankten Person zu gewinnen. Während größere Ausbrüche oftmals mit Verdunstungskühlanlagen in Verbindung gebracht werden, treten die meisten Erkrankungsfälle nur sporadisch auf. Laut einer

Übersichtsarbeit tragen vor allem hTW, aber auch Wassersysteme in großen Gebäuden und das Fahren mit dem Auto zu einem beträchtlichen Teil der sporadischen Fälle bei. Es wurde allerdings eingeräumt, dass die Quellen nicht eindeutig identifiziert werden konnten.¹⁸

Obwohl Fälle von AE-LK im Prinzip vermeidbar sind, fehlt bisher Evidenz, inwiefern die verschiedenen Wasserquellen zu einem relevanten Infektionsrisiko werden können. Vor allem bei hTW wird davon ausgegangen, dass dieses eine wichtige Rolle für AE-LK spielt. Die Erkenntnisse zu den beitragenden Infektionsquellen bilden letztlich die Basis, um geeignete Vorgaben zur Vermeidung der Entstehung von Infektionsquellen zu formulieren und damit eine wirksame Prävention zu fördern. Daher sollte in einem Teilprojekt der Berliner LeTriWa-Studie herausgefunden werden, bei wie vielen Fällen von AE-LK eine evidenzbasierte Infektionsquelle identifiziert werden kann.

Methoden

1. Eckdaten der Studie

Die Berliner LeTriWa-Studie (registriert unter der Kennung DRKS00009831) war ein gemeinsames Projekt des Robert Koch-Instituts (RKI), des UBA und des KL für Legionellen und wurde in enger Kooperation mit dem Berliner Landesamt für Gesundheit und Soziales (LAGeSo), den 12 Berliner Gesundheitsämtern und insgesamt 15 Berliner Krankenhäusern (davon 13 im Rahmen der Fallidentifikation und Infektionsquellensuche und 14 im Rahmen der Kontrollrekrutierung) durchgeführt.

Ein Treffen mit nationalen und internationalen Expertinnen und Experten im Vorfeld der Studie diente zur Diskussion und Verfeinerung des Studienkonzepts. Der Ethikantrag (Antragsnummer EA1/303/15) wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin bewilligt und das Datenschutzkonzept mit dem Datenschutzbeauftragten des RKI besprochen und der Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit vorgelegt.

Wir berichten über die Auswertungen zu Fällen, die dem RKI zwischen dem 01.12.2016 und 31.08.2020 übermittelt wurden bzw. der innerhalb dieses Zeitraumes rekrutierten Kontrollpersonen.

2. Definitionen und verwendete Begriffe

2.1 Infektionsperiode und Falldefinition

Infektionsperiode: Zur Erhöhung der Sensitivität verwendeten wir für die Periode, in der sich der Fall mit Legionellen wahrscheinlich infizierte, einen Zeitraum von 14 Tagen vor Erkrankungsbeginn¹⁹ (in der Surveillance wird normalerweise eine Periode von 2–10 Tagen verwendet²⁰).

Ein **LeTriWa-Fall** ist definiert als ein Meldefall von Legionärskrankheit, der die Referenzdefinition des RKI²⁰ erfüllt und die folgenden weiteren Eigenschaften hat:

- ▶ Meldung zwischen 01.12.2016 und 31.08.2020
- ▶ Alter 18 Jahre oder älter
- ▶ Klassifizierbarkeit des Falles in eine der Expositions-kategorien „ambulant erworben“ (inkl. pflegeheimassoziiert), krankenhausassoziiert, reiseassoziiert
- ▶ Keine Reiseassoziation*
- ▶ Keine Krankenhausassoziation
- ▶ Fähigkeit zur adäquaten Kommunikation mit dem Studienpersonal (keine Demenz, ausreichende Deutschkenntnisse)
- ▶ Schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme

Ein **Nicht-LeTriWa-Fall** ist wiederum definiert als ein Meldefall von Legionärskrankheit, der die Referenzdefinition des RKI erfüllt, zwischen dem 01.12.2016 und 31.08.2020 gemeldet und an das RKI übermittelt wurde und nicht in die Studie einwilligte oder sonstige Einschlusskriterien nicht erfüllte.

* Eine Reiseassoziation lag bei folgender Konstellation vor: (1) mehr als 10 der 14 Tage der Infektionsperiode vor Symptombeginn während einer Reise außerhalb von zu Hause übernachtet, oder (2) Identifikation eines MAb 3/1-positiven Stammes im Wasser der Trinkwasser-Installation (TWI) der Reiseunterkunft (nur kommerzielle Unterkünfte) und keine weitere bekannte Exposition zu einer anderen potenziellen Infektionsquelle, bei der ein Stamm identifiziert wurde, der zu einem gleichen oder höheren Niveau des Erregerabgleichs führte (s. Tab. 2).

2.2 Trinkwasserverordnung und Typen von Wasserproben

Trinkwasserverordnung

Die Trinkwasserverordnung (TrinkwV)²¹ regelt die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch und fokussiert sich auf die Untersuchung von Großanlagen** zur Trinkwassererwärmung auf Legionellen. Wird dabei der sogenannte technische Maßnahmenwert von 100 koloniebildenden Einheiten (KBE)/100 ml überschritten, ist mit Hilfe einer ausführlichen Begutachtung (Gefährdungsanalyse) und ggf. Sanierung der Trinkwasser-Installation (TWI) die Legionellenkonzentration auf ein Niveau unterhalb des technischen Maßnahmenwertes zu reduzieren.

Typen von Wasserproben

In der DIN EN ISO 19458 sind Probennahmetypen aus TWI definiert. Bei einer Probennahme nach Zweck c wird das Trinkwasser sofort nach Öffnen des Wasserhahnes abgenommen.²² Bei einer Zweck b-Probe wird vorwiegend das Wasser des Leitungsstrangs aus einer desinfizierten Entnahmestelle und erst nach Ablauflassen von 1 Liter abgenommen. In den Fall- bzw. Kontrollhaushalten nahmen wir zusätzlich Biofilmproben (Abstriche), z. B. von der Öffnung des Wasserhahns, der Innenseite des Perlatoren oder den Innenseiten des Duschschlauchs bzw. vom Duschkopf.

2.3 Typen von Infektionsquellen

Wir kategorisierten potenzielle Infektionsquellen in die folgenden drei Typen. Besonderes Augenmerk lag dabei auf hTW, da hier eine wichtige Rolle für AE-LK angenommen wird.

1. Häusliches Trinkwasser

HTW wird von der lokalen Wasserversorgung zur Verfügung gestellt und kann in der häuslichen Umgebung abgenommen werden. In Wohnungen von Fällen und Kontrollen wurden fünf sogenannte **Standard-Haushaltsproben** im Badezimmer ent-

nommen: vom Waschbecken eine Zweck c-Probe, ein Abstrich und eine Zweck b-Probe sowie von der Dusche eine Zweck c-Probe und ein Abstrich (in der angegebenen Reihenfolge). Bei mehreren in Frage kommenden benutzten Bädern im Haus oder zwei bewohnten Wohnungen wurden diese Standard-Haushaltsproben aus dem am häufigsten benutzten Bad genommen. Nur bei Fallpersonen wurden ggf. darüber hinaus die sogenannten **zusätzlichen Haushaltsproben** zur Infektionsquellensuche genommen, wie z. B. ein zweites Waschbecken, die Spüle in der Küche oder Proben aus Zweitwohnungen.

2. Häusliche Nicht-Trinkwasserquelle

Eine hNTW-Quelle bezeichnet eine Quelle im häuslichen Bereich, bei der die Wasser- oder Biofilmprobe nicht direkt aus einer Zapfstelle mit Trinkwasser entnommen wurde, sondern z. B. aus einem Gefäß, welches über längere Zeit gestanden hat (z. B. Wasserbehälter einer CPAP-Maske, Luftbefeuchter oder Sprühflasche für Pflanzen). Die hNTW-Quellen wurden nur bei Fällen beprobt.

3. Externe Quelle

Externe Quellen sind Wasserquellen außerhalb des häuslichen Wohnbereichs eines Falles. Dabei kann es sich sowohl um eine Trinkwasserquelle (z. B. Waschbeckenwasser von der Arbeitsstelle der Fallperson oder Duschwasser in einem Schwimmbad) als auch um eine Nicht-Trinkwasserquelle handeln (z. B. Verdunstungskühlanlagen, Wasser einer Scheibenwischanlage oder gechlortes Badebeckenwasser). Externe Quellen als mögliche Infektionsquellen wurden nur bei Fällen in Form von Wasser- und ggf. Biofilmproben beprobt.

3. Labormethoden

Diagnostik und Typisierung der Patientenproben

Von Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter Legionärskrankheit wurde im Krankenhaus eine Urinprobe und Atemwegssekret aus den unteren Atemwegen abgenommen und zur Typisierung an das KL geschickt. Dort wies das KL zunächst Antigen (Lipopolysaccharid) für *Legionella (L.) pneumophila* Serogruppe 1 (Lp1) mittels Urinantigentest nach. Bei negativem Testergebnis wurde der Urin 10-fach konzentriert und 15 Minuten bei 95°C er-

** Großanlagen sind Anlagen mit Speicher- oder zentralen Durchfluss-Trinkwassererwärmern, die einen Inhalt von >400 L und/oder >3 L in mindestens einer Rohrleitung zwischen dem Abgang des Trinkwassererwärmers und Entnahmestelle haben.

hitzt, um die Konzentration des Legionellenantigens zu erhöhen. Bei genügend Antigen wurde mit einem „in-house“ ELISA der MAb-Typ direkt ermittelt, wobei der Fokus auf den virulenzassoziierten MAb 3/1-Subtypen lag.²³ Zu diesen gehören Knoxville, Philadelphia, Benidorm und France/Allentown. Respiratorische Proben wurden mittels Kultur und PCR auf *L. pneumophila* und Lp1 untersucht. Bei Proben mit mittlerem oder hohem DNA-Gehalt wurde eine direkte sequenzbasierte Typisierung durchgeführt. Wenn Legionellen kulturell angezüchtet werden konnten, wurde eine phänotypische und genotypische Sub-Typisierung zur Bestimmung des monoklonalen Subtyps bzw. des Sequenztyps durchgeführt.

Typisierung der Umweltproben (Wasser- und Biofilmproben)

Alle Wasserproben wurden im Labor des UBA gemäß DIN EN ISO 11731 auf die Legionellenkonzentration und die Abstriche qualitativ auf die Anwesenheit von Legionellen untersucht. Im KL wurden Lp1-Isolate (maximal 20 Legionellenkolonien pro Beprobungsgang) auf MAb-Typen und -Subtypen untersucht.²⁴ Ebenfalls wurde von einzelnen Kolonien der Sequenztyp bestimmt.

4. Studienablauf

Infektionsquellensuche

Zunächst kontaktierten die Gesundheitsämter und nach Zustimmung zur Kontaktaufnahme auch das RKI-Studienteam die erkrankten Personen. Nach der schriftlichen Studieneinwilligung erhoben wir mittels standardisiertem Fragebogen u. a. Daten zu Expositionen in den 14 Tagen vor Symptombeginn, bestimmten Vorerkrankungen, Raucherstatus oder Details zur häuslichen Trinkwasserversorgung.^{***} Außerdem nahmen wir die fünf Standard-Haushaltsproben im Fallhaushalt sowie ggf. zusätzliche Haushaltsproben. Bei Eruiierung weiterer potenzieller Infektionsquellen wurden Proben von hNTW-Quellen und externen Quellen genommen (s. Abb.1 und Abb.2).

Damit das Gesundheitsamt über die Ergebnisse der Haushaltsproben hinaus die Situation einschätzen und ggf. Maßnahmen ergreifen konnte, wurde – soweit möglich – eine Gefährdungsanalyse mit wei-

*** Eine Version des Fragebogens, die für die Nutzung von Gesundheitsämtern gedacht ist, findet sich auf der Webseite des RKI.²⁵

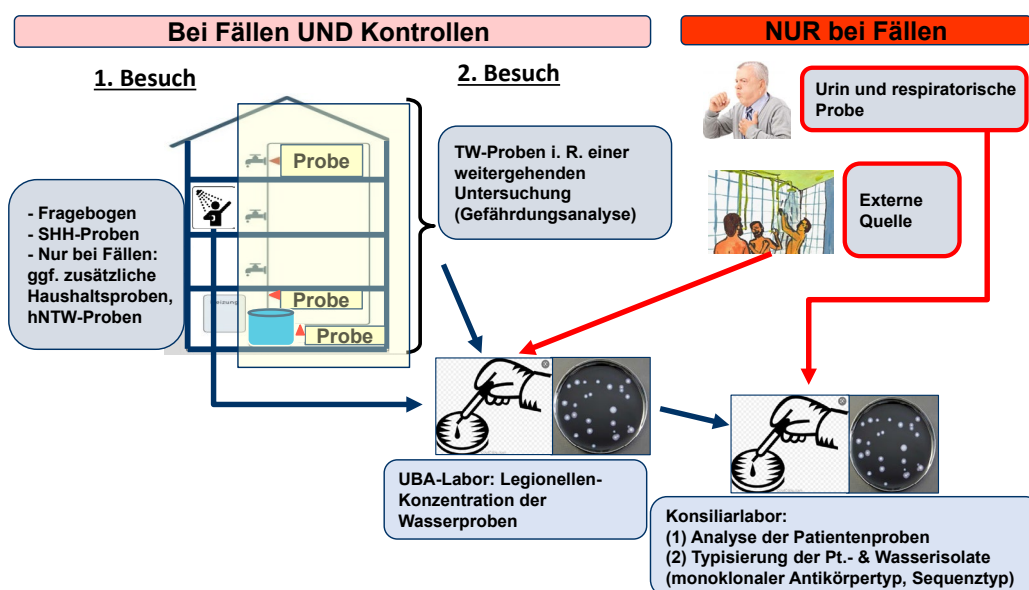


Abb. 1 | Datenerhebung bei Fällen und Kontrollen

TW=Trinkwasser; SHH=Standard-Haushaltsproben; hNTW=häusliches Nicht-Trinkwasser; UBA=Umweltbundesamt; Pt=Patienten/Patientinnen

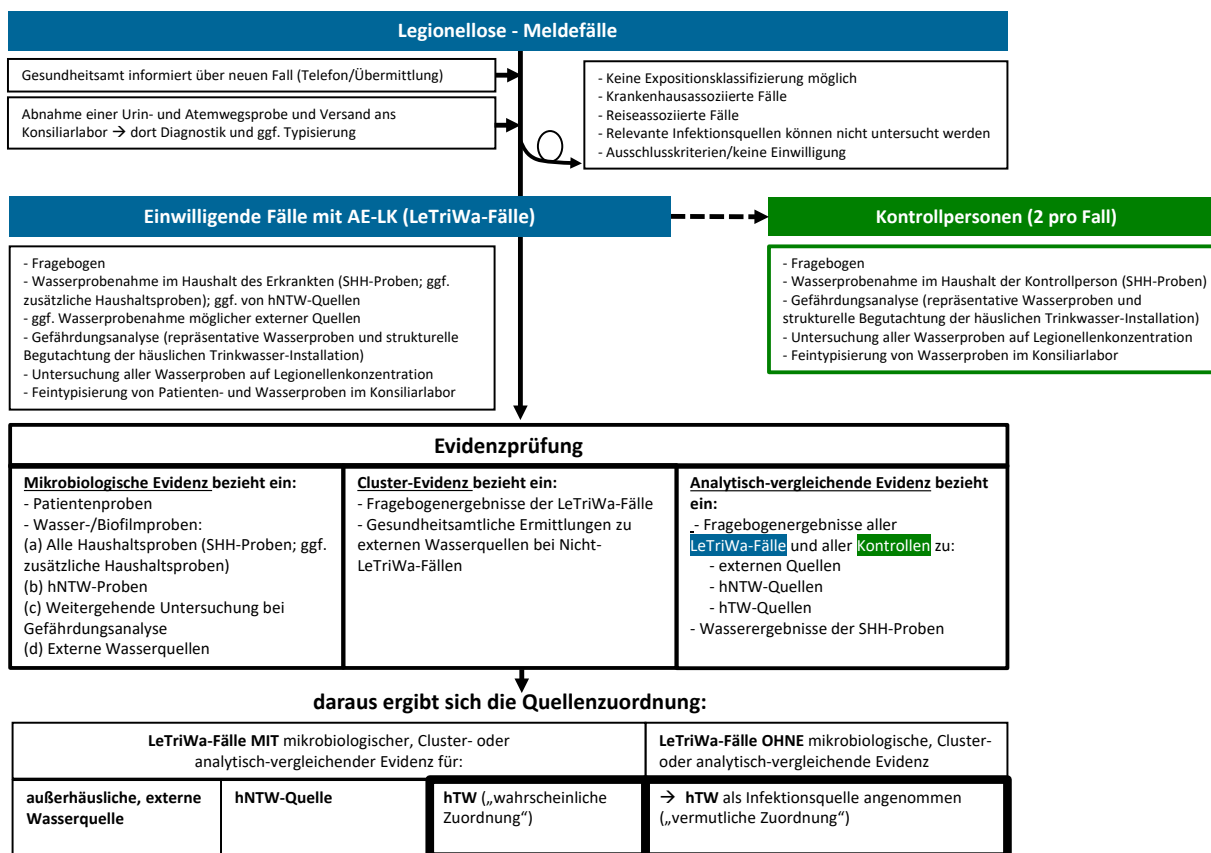


Abb. 2 | Ausführliches Schema der Infektionsquellensuche

Q = Fälle, die die Einschlusskriterien für einen LeTriWa-Fall nicht erfüllen; AE-LK = ambulant erworbene Fälle von Legionärskrankheit; SHH = Standard-Haushaltsproben; hNTW = häusliches Nicht-Trinkwasser; hTW = häusliches Trinkwasser

tergehender Untersuchung der TWI durch Sachverständige durchgeführt.²⁶

Kontrollgruppe

Für jeden LeTriWa-Fall wurden zwei hinsichtlich Altersgruppe (<50, 50–74, >74 Jahre) und Krankenhaus (ggf. selber Wohnbezirk) gepaarte Kontrollpersonen rekrutiert, die aus einem anderen Grund als einer Pneumonie stationär aufgenommen worden waren. Für die Kontrollpersonen wurde der gleiche standardisierte Fragebogen verwendet, es wurden ebenfalls die Standard-Haushaltsproben genommen und es wurde versucht eine Gefährdungsanalyse zu initiieren, darüber hinaus wurden aber keine weiteren Proben genommen (s. Abb.1).

Bewertung der Ergebnisse anhand von Evidenztypen im Rahmen der Infektionsquellen-Zuordnung
Wir entwickelten eine Evidenz-Matrix, um die erhobenen Befunde für die Zuordnung einer Infektions-

quelle nach mikrobiologischen und epidemiologischen Gesichtspunkten bewerten zu können. In der Evidenz-Matrix werden für die verschiedenen Typen von Infektionsquellen (externe Quellen, hNTW-Quellen und hTW-Quellen) die jeweils vorliegenden Evidenztypen (mikrobiologische Evidenz, Cluster-Evidenz oder analytisch-vergleichende Evidenz) dargestellt (s. Tab.1). Die ersten beiden Evidenzarten wurden vollständig auf individueller Basis bewertet, während der analytisch-vergleichende Ansatz statistische Methoden verwendete.

Im Folgenden werden die drei Evidenztypen näher erläutert:

1. Mikrobiologische Evidenz: Sie ergibt sich aus dem Vergleich der Patientenbefunde mit den Befunden der potenziellen Infektionsquelle (s. Tab.2). Es war vorher bereits bekannt, dass in Deutschland die Mehrheit der Isolate bei Infektionen beim Men-

Infektionsquelle	Evidenztyp		
	mikro-biologische Evidenz	Cluster-Evidenz	analytisch-vergleichende Evidenz
	individuelle Bewertung		statistische Bewertung
Externe Quelle			
Häusliche Nicht-Trinkwasserquelle			
Häusliche Trinkwasserquelle			

Tab. 1 | Evaluierete Infektionsquellen und Evidenztypen dargestellt in einer Evidenz-Matrix.

schen MAb 3/1-positiv sind (sogenannte Virulenzassoziation), während dies für die meisten Umweltisolate aus routinemäßig genommenen Wasserproben nicht der Fall ist.²⁷ Da auch bei LeTriWa der Fallstatus (infiziert vs. nicht infiziert) signifikant mit dem Vorhandensein eines MAb 3/1-positiven Stammes in einer der Standard-Haushaltsproben assoziiert war (s. auch Tabelle 6 in Ausgabe 28/2022), haben wir einem Fall eine potenzielle Infektionsquelle zugeschrieben, wenn ein MAb 3/1-positiver Stamm in einer potenziellen Infektionsquelle gefunden wurde, selbst wenn keine Informationen zum MAb-Typ der erkrankten Person vorlagen (Kategorie 2). Bei einer höheren Übereinstimmung von Patienten- und Umweltstamm (z. B. auf MAb-Typ-Ebene) wurde die potenzielle Infektionsquelle dem Fall ebenfalls zugeordnet (Kategorie 3). Widerspruch der Patientenstamm dem Umweltstamm der potenziellen Infektionsquelle, so wurde diese Quelle dem Fall auf mikrobiologischer Ebene nicht zugeordnet (s. Tab. 2; Kategorie 1b).

2. Cluster-Evidenz: Unter Verwendung des Ansatzes von Den Boer et al.¹⁶ definierten wir einen Fall als Teil eines Clusters, wenn die Fallperson eine Exposition zu derselben potenziell infektiösen Quelle innerhalb von zwei Jahren nach Auftreten der Symptome hatte, wie mindestens eine weitere Fallperson. Der andere oder die anderen Cluster-Fälle können dabei auch andere gemeldete und nicht in die Studie eingeschlossene Fälle von Legionärskrankheit (Nicht-LeTriWa-Fälle) sein. Aus formaler Sicht kann es bei bestimmten Fallkonstellationen vorkommen, dass eine gemeinsame Expositionsquelle für einen Cluster-Fall das hTW ist und für den anderen Fall

eine externe Infektionsquelle. Wenn die auslösende Wasserquelle z. B. die TWI eines Wohngebäudes mit dazugehörigem Schwimmbad ist, dann wäre die Infektionsquelle für einen dort wohnenden Fall von Legionärskrankheit das hTW und für einen nicht dort wohnenden Fall (z. B. ein Besucher des Schwimmbads) eine externe Infektionsquelle. Im Folgenden werden diese Konstellationen als „gemischtes“ Cluster bezeichnet.

3. Analytisch-vergleichende Evidenz: Sie ergibt sich aus dem statistischen Vergleich der Häufigkeit der Exposition unter den LeTriWa-Fällen zu einer möglichen Infektionsquelle mit der Häufigkeit der Exposition unter den Kontrollpersonen. Zum Beispiel kann ein signifikant höherer Anteil der Fälle im Vergleich zu den Kontrollen gegenüber Abwasser exponiert gewesen sein. Die Art der Exposition wurde größtenteils aus den Fragebögen entnommen, aber

Kategorie	Patientenstamm*	Umweltstamm*	Mikrobiologische Evidenz vorhanden
1a	Lp1 mit/ohne weitere Informationen	keine Probe genommen ODER keine Legionellen nachgewiesen	nein
1b	Lp1 und ggf. MAb-Typ, MAb-Subtyp oder ST bekannt	Spezies, SG, MAb-Typ, MAb-Subtyp oder ST nicht übereinstimmend	nein
1c	Lp1, MAb-Typ nicht bekannt	Lp1, MAb-Typ 3/1-negativ	nein
2	Lp1, MAb-Typ nicht bekannt	Lp1, MAb-Typ 3/1-positiv	ja
3	Lp1, MAb-Typ und ggf. MAb-Subtyp, ST oder WGS bekannt	Übereinstimmung mit Patientenstamm mindestens auf MAb-Typ-Ebene	ja

Tab. 2 | Mikrobiologische Evidenz. Mögliche Konstellationen der Typisierungsergebnisse von Fall- bzw. Umweltstämmen einer in Frage kommenden Wasserquelle.

SG = Serogruppe; Lp1 = *Legionella pneumophila* Serogruppe 1; MAb-Typ/-Subtyp = monoklonaler Antikörpertyp/-subtyp; ST = Sequenztyp; WGS = Whole genome sequencing (Gesamtgenomsequenzierung); * Bei Lp1-positiven Patientenproben war es nicht immer möglich, den MAb-Typ zu bestimmen. Wenn die Urinprobe mit dem ELISA nicht reaktiv war, konnte nicht festgestellt werden, ob der verursachende Stamm MAb 3/1-positiv oder MAb 3/1-negativ war, da ein negativer Test entweder auf eine niedrige Antigenkonzentration eines MAb 3/1-positiven Stammes oder auf einen MAb 3/1-negativen Stamm zurückzuführen sein könnte. Hingegen war es bei den Umweltproben immer möglich den MAb-(Sub-)Typ zu bestimmen.

wir verglichen auch die Anteile der LeTriWa-Fälle und Kontrollen mit Expositionen gegenüber z. B. MAb 3/1-positivem Trinkwasser, das aus dem Wasserhahn oder der Dusche im Badezimmer entnommen wurde (Standard-Haushaltsproben). Wenn eine Expositionsvariable als statistisch signifikant identifiziert wurde, berechneten wir den Populations-attributablen Anteil (der Anteil der Fälle, der verhindert werden kann, wenn die Exposition völlig eliminiert werden könnte) nach der Formel:

$$\frac{\text{Odds Ratio} - 1}{\text{Odds Ratio}} \times \text{Anteil der Fälle mit der Exposition}$$

Zuordnung einer Infektionsquelle zu einem Fall

Wir versuchten, alle relevanten potenziellen Infektionsquellen der LeTriWa-Fälle zu beproben. So dann wurde den Fällen eine der drei Infektionsquellen (externe Quelle, hNTW-Quelle, hTW-Quelle) entweder auf mikrobiologischer Basis, über eine Cluster-Evidenz oder über die analytisch-vergleichende Evidenz zugeordnet („wahrscheinliche Zuordnung“). Dabei war es sowohl möglich, dass für eine Wasserquelle mehr als ein Evidenztyp zutrifft (z. B. mikrobiologisch und Cluster-Evidenz), als auch, dass bei einem Fall zwei Infektionsquellen in Frage kamen. Hatten mehrere unterschiedliche Typen von Infektionsquellen den gleichen Grad an Übereinstimmung und eine der Infektionsquellen war das hTW, so wurde letzteres zugeordnet. Bei allen anderen Fällen entschieden wir nach Einzelfall (s. Abschnitt „Diskrepante Evidenzbefunde“ in [Ausgabe 28/2022](#)). Bei den LeTriWa-Fällen, bei denen alle relevanten Infektionsquellen beprobt werden konnten, denen jedoch keine externe, hNTW- oder hTW-Quelle auf Evidenzbasis zugeschrieben werden konnte, nahmen wir an, dass das hTW für die Infektion verantwortlich war („vermutliche Zuordnung“ des häuslichen Trinkwassers; s. [Abb. 2](#)).

Non-Responder-Analyse

Zu den Non-Respondern zählen – im Gegensatz zu den Nicht-LeTriWa-Fällen, zu denen z. B. auch Krankenhausassoziierte Fälle gehören – nur Fälle von AE-LK, die an der Studie hätten teilnehmen können, aber eine Studienteilnahme abgelehnt hatten und Fälle, die zwar eingewilligt hatten, bei denen die Infektionsquellensuche aber nicht abgeschlossen werden konnte (z. B. weil eine relevante externe Quelle nicht beprobt werden konnte). In einer Non-Res-

ponder-Analyse wurden das Alter, Geschlecht und der Wohnort (Stadtbezirksebene) der Non-Responder mit den LeTriWa-Fällen verglichen (Studienteilnehmende).

Datenverarbeitung und statistische Analyse

Die Daten wurden in Microsoft Excel (Microsoft Office Professional Plus 2019, Redmond, WA, USA) verarbeitet und in Microsoft Excel oder Stata, Version 17 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) analysiert. Die statistische Analyse war weitgehend deskriptiv, fehlende Daten wurden nicht imputiert. Zur Bewertung der analytisch-vergleichenden Evidenz führten wir bivariate Analysen relevanter Variablen durch und berechneten Odds Ratios mit 95 %-Konfidenzintervallen für den Fallstatus mittels der `cctable`-Funktion in Stata unter Verwendung der Option zur Berechnung exakter p-Werte nach Fisher.

Qualitätssicherung

Die RKI-Mitarbeitenden, die auch Umweltproben nahmen (Haushaltsproben und ggf. externe Proben), waren für die Abnahme von Wasserproben nach DIN EN ISO 19458²² zertifiziert und in das Qualitätsmanagementsystem des UBA-Labors eingebunden, welches von der Deutschen Akkreditierungsstelle DAkkS für die Untersuchung von Trinkwasser gemäß TrinkwV (2001) akkreditiert ist.²¹ Mit Ausnahme der externen Quellen waren die Mitarbeitenden des UBA-Labors bezüglich des Fall- bzw. Kontrollstatus der eingehenden Proben verblindet. Die Entnahme von Wasserproben externer Quellen sowie die Gefährdungsanalysen wurden von einer vom UBA beauftragten akkreditierten Hygieneinspektionsstelle durchgeführt. Deren Mitarbeitende waren ebenfalls in das Qualitätsmanagementsystem des UBA-Labors eingebunden und verblindet.

Literatur

- 1 Buchholz U, Jahn HJ, Brodhun B, Lehfeld AS, Lewandowsky MM, Reber F, et al. Source attribution of community-acquired cases of Legionnaires' disease-results from the German LeTriWa study; Berlin, 2016-2019. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241724.
- 2 Stout JE, Joly J, Para M, Plouffe J, Ciesielski C, Blaser MJ, et al. Comparison of molecular methods for subtyping patients and epidemiologically linked environmental isolates of *Legionella pneumophila*. *J Infect Dis*. 1988;157(3):486-95.
- 3 Ditommaso S, Giacomuzzi M, Rivera SR, Raso R, Ferrero P, Zotti CM. Virulence of *Legionella pneumophila* strains isolated from hospital water system and healthcare-associated Legionnaires' disease in Northern Italy between 2004 and 2009. *BMC infectious diseases*. 2014;14:483.
- 4 Prussin AJ, 2nd, Schwake DO, Marr LC. Ten Questions Concerning the Aerosolization and Transmission of *Legionella* in the Built Environment. *Build Environ*. 2017;123:684-95.
- 5 Ricketts KD, Joseph CA, Lee JV, Wilkinson P. Wet cooling systems as a source of sporadic Legionnaires' disease: a geographical analysis of data for England and Wales, 1996-2006. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(7):618-23.
- 6 Walser SM, Gerstner DG, Brenner B, Holler C, Liebl B, Herr CE. Assessing the environmental health relevance of cooling towers--a systematic review of legionellosis outbreaks. *International journal of hygiene and environmental health*. 2014;217(2-3):145-54.
- 7 Beyrer K, Lai S, Dreesman J, Lee JV, Joseph C, Harrison T, et al. Legionnaires' disease outbreak associated with a cruise liner, August 2003: epidemiological and microbiological findings. *Epidemiology and infection*. 2007;135(5):802-10.
- 8 Jernigan DB, Hofmann J, Cetron MS, Genese CA, Nuorti JP, Fields BS, et al. Outbreak of Legionnaires' disease among cruise ship passengers exposed to a contaminated whirlpool spa. *Lancet*. 1996;347(9000):494-9.
- 9 Breiman RF, Fields BS, Sanden GN, Volmer L, Meier A, Spika JS. Association of shower use with Legionnaires' disease. Possible role of amoebae. *JAMA*. 1990;263(21):2924-6.
- 10 Stolk JM, Russcher A, van Elzakker EP, Schippers EF. [Legionella pneumonia after the use of CPAP equipment]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2016;160:A9855.
- 11 Endo K, Ito K. [Case of Legionella pneumonia caused by a household humidifier]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2009;47(5):388-92.
- 12 Bonilla Escobar BA, Montero Rubio JC, Martinez Juarez G. [Legionella pneumophila pneumonia associated with the use of a home humidifier in an immunocompetent girl]. *Medicina clinica*. 2014;142(2):70-2.
- 13 Brodhun B, Buchholz U. Epidemiologie der Legionärskrankheit in Deutschland – Entwicklungen in den Jahren 2010 bis 2020. *Epid Bull*. 2021;42:3-17.
- 14 Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018, Berlin 2019. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuecher/2018.html?nn=2374622>. Aufgerufen am: 19.08.2019.
- 15 Campese C, Bitar D, Jarraud S, Maine C, Forey F, Etienne J, et al. Progress in the surveillance and control of Legionella infection in France, 1998-2008. *Int J Infect Dis*. 2011;15(1):e30-7.
- 16 Den Boer JW, Euser SM, Brandsema P, Reijnen L, Bruin JP. Results from the National Legionella Outbreak Detection Program, the Netherlands, 2002-2012. *Emerging infectious diseases*. 2015;21(7):1167-73.
- 17 Den Boer JW, Verhoef L, Bencini MA, Bruin JP, Jansen R, Yzerman EP. Outbreak detection and secondary prevention of Legionnaires' disease: a national approach. *International journal of hygiene and environmental health*. 2007;210(1):1-7.
- 18 Orkis LT, Harrison LH, Mertz KJ, Brooks MM, Bibby KJ, Stout JE. Environmental sources of community-acquired legionnaires' disease: A review. *International journal of hygiene and environmental health*. 2018;221(5):764-74.
- 19 Den Boer JW, Yzerman EP, Schellekens J, Lettinga KD, Boshuizen HC, Van Steenberghe JE, et al. A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. *Emerging infectious diseases*. 2002;8(1):37-43.
- 20 Robert Koch-Institut. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheits-

- erreger Ausgabe 2019 gemäß § 11 Abs. 2 des Gesetzes zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG). Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Downloads/Falldefinitionen_des_RKI_2019.pdf?__blob=publicationFile. Abgerufen am: 13.03.2022.
- 21 Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch (Trinkwasserverordnung – TrinkwV). 2001. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/trinkwv_2001/TrinkwV.pdf. Aufgerufen am 13.03.2022.
- 22 DIN EN ISO 19458. Wasserbeschaffenheit – Probenahme für mikrobiologische Untersuchungen. Berlin: Beuth-Verlag; 2006.
- 23 Helbig JH, Jacobs E, Luck C. Legionella pneumophila urinary antigen subtyping using monoclonal antibodies as a tool for epidemiological investigations. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2012;31(7):1673-7.
- 24 Helbig JH, Uldum SA, Bernander S, Luck PC, Weverka G, Abraham B, et al. Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaires' disease. *J Clin Microbiol.* 2003;41(2):838-40.
- 25 Robert Koch-Institut. Standarderhebungsbogen für Fälle von Legionellose. 2017. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/L/Legionellose/OEGD/Standarderhebungsbogen.html>. Abgerufen am: 13.03.2022.
- 26 Umweltbundesamt. Empfehlungen für die Durchführung einer Gefährdungsanalyse gemäß Trinkwasserverordnung. In: 3.5 FI, editor. Bad Elster: Umweltbundesamt (UBA); 2012. p. 11.
- 27 Lück C. Legionella pneumophila : Genetische Diversität von Patienten- und Umweltisolaten. [Legionella pneumophila : genetic diversity of patients and environmental isolates]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2011;54(6):693-8.
- ^{b)} Jaqueline Bochmann | ^{b)} Dr. Christina Förster | ^{b)} Madlen Koch | ^{b)} Yvonne Schreiner | ^{b)} Fabian Stemmler | ^{c)} Dr. Corinna Gagell | ^{c)} Edith Harbich | ^{c)} Dr. Markus Petzold | ^{d)} Dr. Sina Bärwolff | ^{d)} Dr. Birte Schilling | ^{e)} Dr. Andreas Beyer | ^{e)} Dr. Silvia Schmidt | ^{f)} Ute Geuß-Fosu | ^{g)} Martina Hänel | ^{h)} Dr. Patrick Larscheid | ^{h)} Dr. Jakob Schumacher | ⁱ⁾ Dr. Lukas Murajda | ^{j)} Dr. Nicolai Savaskan | ^{j)} Dr. Klaus Morawski | ^{k)} Dr. Uwe Peters | ^{k)} Anke Hinzmann | ^{l)} Dr. Raimund Pitzing | ^{m)} Eva Bednarz | ^{m)} Thomas Siedentopf | ⁿ⁾ Gudrun Widders | ⁿ⁾ Dr. Ines Abdelgawad | ^{o)} Dr. Nicoletta Wischnewski | ^{o)} Dr. Irina Zuschneid | ^{o)} Dr. Iskandar Atmowihardjo | ^{o)} Dr. Keikawus Arastéh | ^{o)} Prof. Dr. Steffen Behrens | ^{r)} Dr. Petra Creutz | ^{p)} PD Dr. Johannes Elias | ^{q)} Martina Gregor | ^{p)} Prof. Dr. Stefan Kahl | ^{q)} Dr. Henning Kahnert | ^{q)} Viktor Kimmel | ^{q)} Dr. Josefa Lehmknecht | ^{q)} Dr. Pascal Migaud | ^{r)} Dr. Agata Mikolajewska | ^{r)} Dr. Verena Moos | ^{q)} Maria-Barbara Naumann | ^{q)} Prof. Dr. Wulf Pankow | ^{q)} Prof. Dr. Hans Scherübel | ^{p)} Prof. Dr. Bernd Schmidt | ^{r)} Prof. Dr. Thomas Schneider | ^{q)} Dr. Hartmut Stocker | ^{r)} Prof. Dr. Norbert Suttrop | ^{q)} Dr. Dorina Thiemig | ^{s)} Dr. Carsten Gollnisch | ^{s)} Uwe Mannschatz | ^{a)} Prof. Dr. Walter Haas | ^{b)} Benedikt Schaefer | ^{c)} Dr. Christian Lück
- ^{a)} Robert Koch-Institut, Abteilung für Infektions-epidemiologie, Fachgebiet für Respiratorisch übertragbare Erkrankungen
^{b)} Umweltbundesamt, Fachgebiet II, 3.5: Mikrobiologie des Trink- und Badebeckenwassers
^{c)} Konsiliarlabor für Legionellen, Technische Universität Dresden
^{d)} Gesundheitsamt Berlin Tempelhof-Schöneberg
^{e)} Gesundheitsamt Berlin Steglitz-Zehlendorf
^{f)} Gesundheitsamt Berlin Lichtenberg
^{g)} Gesundheitsamt Berlin Marzahn-Hellersdorf
^{h)} Gesundheitsamt Berlin Reinickendorf
ⁱ⁾ Gesundheitsamt Berlin Mitte
^{j)} Gesundheitsamt Berlin Neukölln
^{k)} Gesundheitsamt Berlin Pankow
^{l)} Gesundheitsamt Berlin Friedrichshain-Kreuzberg
^{m)} Gesundheitsamt Berlin Treptow-Köpenick
ⁿ⁾ Gesundheitsamt Berlin Spandau
^{o)} Gesundheitsamt Berlin Charlottenburg-Wilmersdorf
^{p)} DRK Kliniken Berlin
^{q)} Vivantes Kliniken Berlin
^{r)} Charité – Universitätsmedizin Berlin
^{s)} Hygieneinspektionsstelle für Trinkwassersysteme (AHT)

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Udo Buchholz | ^{a)} Ann-Sophie Lehfeld | ^{a)} Dr. Heiko J. Jahn | ^{a)} Dr. Bonita Brodhun | ^{a)} Marina M. Lewandowsky | ^{a)} Franziska Reber | ^{b)} Kristin Adler |

Korrespondenz: BuchholzU@rki.de; LehfeldA@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Buchholz U, Lehfeld AS, Jahn HJ, Brodhun B, Lewandowsky MM, Reber F, Adler K, Bochmann J, Förster C, Koch M, Schreiner Y, Stemmler F, Gagell C, Harbich E, Petzold M, Bärwolff S, Schilling B, Beyer A, Schmidt S, Geuß-Fosu U, Hänel M, Larscheid P, Schumacher J, Murajda L, Savaskan N, Morawski K, Peters U, Hinzmann A, Pitzing R, Bednarz E, Siedentopf T, Widders G, Abdelgawad I, Wischniewski N, Zuschneid I, Atmowihardjo I, Arastéh K, Behrens S, Creutz P, Elias J, Gregor M, Kahl S, Kahnert H, Kimmel V, Lehmke J, Migaud P, Mikolajewska A, Moos V, Naumann MB, Pankow W, Scherübl H, Schmidt B, Schneider T, Stocker H, Suttorp N, Thiemig D, Gollnisch C, Mannschatz U, Haas W, Schaefer B, Lück C: Infektionsquellensuche bei ambulant erworbenen Fällen von Legionärskrankheit – Ergebnisse der LeTriWa-Studie; Berlin, 2016–2020 – Teil 1 (Studienmethodik)

Epid Bull 2022;27:13-22 | DOI 10.25646/10169

Interessenkonflikt

Alle Autorinnen und Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Finanzielle Unterstützung

Die LeTriWa-Studie wurde durch das Bundesministerium für Gesundheit (Projektnummer ZMVI5-2515-FSB-759) unterstützt.