

Infektionsquellensuche bei ambulant erworbenen Fällen von Legionärskrankheit

Ergebnisse der LeTriWa-Studie; Berlin, 2016–2020

Teil 2 (Ergebnisse und Diskussion)

In dem hier vorliegenden zweiten Teil der Beschreibung der Infektionsquellensuche im Rahmen der LeTriWa-Studie werden die Ergebnisse dargestellt und abschließend diskutiert. Die Einführung, das Ziel und die Methodik wurden bereits in [Ausgabe 27/2022](#) vorgestellt.

Einen detaillierteren Bericht zur Infektionsquellensuche bei der LeTriWa-Studie mit zusätzlichen Informationen, wie z. B. einer Auflistung der im Fragebogen abgefragten Expositionen zu potenziellen Infektionsquellen, finden Sie unter: <http://doi.org/10.25646/10267>

Zusammenfassung

Im Rahmen der Berliner LeTriWa-Studie („Legionellen in der Trinkwasser-Installation“) versuchten wir, ambulant erworbene Fälle von Legionärskrankheit (AE-LK) evidenzbasiert einer Infektionsquelle zuzuordnen. Dafür wurde eine eigens entwickelte Evidenz-Matrix genutzt, mit der die Fälle anhand von drei Evidenztypen (mikrobiologische Evidenz, Cluster-Evidenz und analytisch-vergleichende Evidenz) entweder einer externen Infektionsquelle, einer häuslichen Nicht-Trinkwasserquelle (hNTW-Quelle) oder häuslichem Trinkwasser (hTW) zugeordnet werden konnten. Wir rekrutierten 147 Studienteilnehmende (LeTriWa-Fälle) sowie 217 Kontrollpersonen als Vergleichsgruppe. Bei 84 LeTriWa-Fällen konnte aus den Patientenproben der monoklonale Antikörpertyp (MAb) identifiziert werden, bei 83 (99 %) ein MAb 3/1-positiver Stamm und bei einem Fall ein MAb 3/1-negativer Stamm. Im Vergleich zu den Kontrollpersonen war der Fallstatus (infiziert vs. nicht infiziert) nicht mit einer höheren Legionellenkonzentration in den Standard-Haushaltswasserproben assoziiert, die bei Fällen und Kontrollen in gleicher Weise genommen worden waren. Wir fanden jedoch eine hochsignifikante Assoziation mit dem Vorhandensein eines MAb 3/1-positiven Stammes in den Standard-Haushaltswasserproben. Wir konnten etwa für die Hälfte der

LeTriWa-Fälle evidenzbasiert eine wahrscheinliche Quelle zuordnen, und zwar 23 (16 %) einer externen Infektionsquelle, 9 (6 %) einer hNTW-Quelle und 40 (27 %) dem hTW.

Ergebnisse

1. Beschreibende Eckdaten der Studie

1.1 Studienpopulation

Vom 01.12.2016 bis zum 31.08.2020 wurden von den Berliner Gesundheitsämtern 486 Fälle von Legionärskrankheit an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelt. 337 Fälle wurden als Fälle von AE-LK klassifiziert, von denen 258 Fälle die Einschlusskriterien erfüllten. Von diesen willigten 147 (57 %) Fälle zur Studienteilnahme ein („LeTriWa-Fälle“). Der Vergleich der „Non-Responder“ (Personen, die die Einschlusskriterien erfüllten, jedoch nicht der Teilnahme zustimmten bzw. bei denen eine Infektionsquellensuche nicht abgeschlossen werden konnte, n=111) mit den 147 LeTriWa-Fällen ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter und Geschlecht, es gab aber einen signifikanten Unterschied bezüglich der Verteilung ihrer Wohnorte in den Berliner Bezirken.

Die LeTriWa-Fälle waren im Median 68 Jahre alt (Spannweite 25–93 Jahre), häufiger männlich (65 %) und fast zur Hälfte Raucher (48 %). Etwa ein Drittel der Fälle (30 %) hatte keine Vorerkrankungen, 54 % hatten eine leichte prädisponierende (z. B. pulmonale oder kardiale) Vorerkrankung und 16 % eine stark disponierende Vorerkrankung (Immunschwäche). Insgesamt rekrutierten wir 217 Kontrollpersonen, die sich bei den Basisvariablen – bis auf Raucherstatus und Bildungsgrad – nicht signifikant von den Fallpersonen unterschieden.

1.2 Mikrobiologische Ergebnisse der LeTriWa-Fälle

Bei 82 (56 %) der 147 LeTriWa-Fälle stand eine Urin- und Atemwegsprobe und bei 51 (35 %) nur eine Urinprobe für die weitere Typisierung zur Verfügung. Bei den restlichen 14 (10 %) LeTriWa-Fällen konnte weder die initial genommene, positive Urinprobe asserviert noch eine zusätzliche Patientenprobe genommen und an das Konsiliarlabor (KL) verschickt werden. Somit konnten für insgesamt 133 (90 %) LeTriWa-Fälle Patientenproben untersucht werden.

Von den insgesamt 82 zur Verfügung stehenden tiefen Atemwegsproben waren 56 (68 %) Sputumproben, 23 (28 %) Trachealsekret und 2 (2 %) eine Bronchiallavage. Bei einer Atemwegsprobe war der Ursprung nicht bekannt. Von den 82 Atemwegsproben waren 50 (61 %) PCR-positiv und von diesen 11 Kultur-positiv auf *Legionella pneumophila* (Lp). Der Sequenztyp (ST) konnte bei 25 (30 %) der 82 Fälle mit Atemwegsproben identifiziert werden. Dabei wurde am häufigsten (n=11; 44 %) der ST182 („Berliner Klon“) identifiziert und 14-mal andere STs.

Von den 133 Fällen mit eingesandter Urinprobe konnte die Legionelleninfektion bei 113 (85 %) mittels eines zweiten Urinantigentests bestätigt werden. Bei 84 LeTriWa-Fällen konnte aus den Patientenproben der MAb-Typ identifiziert werden, bei

83 (99 %) ein MAb 3/1-positiver Stamm (83 mal aus dem Urin, 11 mal auch aus der Atemwegsprobe) und bei einem Fall ein MAb 3/1-negativer Stamm (nur aus einer Atemwegsprobe). Bei 54 Fällen konnte der MAb-Subtyp aus der Urin- und/oder der Atemwegsprobe identifiziert werden, der 53-mal zu den MAb 3/1-positiven Stämmen gehörte (Knoxville: n=50, Benidorm: n=2, Allentown: n=1) und einmal zu den MAb 3/1-negativen Stämmen (Subtyp OLDA).

2. Ergebnisse der Infektionsquellensuche nach Evidenztyp

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Infektionsquellensuche zunächst anhand der drei Evidenztypen beschrieben.

2.1 Mikrobiologische Evidenz

Mikrobiologische Evidenz für eine wahrscheinliche Infektionsquelle lag bei 56 (38 %) LeTriWa-Fällen vor (s. Tab.1; ab Kategorie 2). Davon ordneten wir 19 (34 %) allein aufgrund des Nachweises eines MAb 3/1-positiven Umweltstammes einer Wasserquelle zu (s. Tab.1, Kategorie 2). Bei weiteren 37 Fällen wurde eine Wasserquelle zugeordnet, weil sich keine der Eigenschaften bzgl. MAb-Typ, MAb-Subtyp, ST oder Gesamtgenomsequenzierung zwischen Patienten- und Umweltprobe widersprach (s. Tab.1, Kategorie 3).

Kategorie	Patientenstamm*	Umweltstamm*	Mikrobiologische Evidenz vorhanden	Anzahl Fälle
1a	Lp1 mit/ohne weitere Informationen	keine Probe genommen ODER keine Legionellen nachgewiesen	nein	29
1b	Lp1 und ggf. MAb-Typ, MAb-Subtyp oder ST bekannt	Spezies, SG, MAb-Typ, MAb-Subtyp oder ST nicht übereinstimmend	nein	45
1c	Lp1, MAb-Typ nicht bekannt	Lp1, MAb-Typ 3/1-negativ	nein	17
2	Lp1, MAb-Typ nicht bekannt	Lp1, MAb-Typ 3/1-positiv	ja	19
3	Lp1, MAb-Typ und ggf. MAb-Subtyp, ST oder WGS bekannt	Übereinstimmung mit Patientenstamm mindestens auf MAb-Typ-Ebene	ja	37

Tab. 1 | Mikrobiologische Evidenz. Konstellationen der Typisierungsergebnisse von Fall- bzw. Umweltstämmen für die für jeden Fall am besten passende(n) Wasserquelle(n) und Anzahl der LeTriWa-Fälle pro Kategorie; N=147.

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.

2.2 Cluster-Evidenz

Bei 16 LeTriWa-Fällen identifizierten wir eine Exposition zu einer Infektionsquelle, zu der mindestens ein weiterer Fall (LeTriWa- oder Nicht-LeTriWa-Fall) innerhalb von zwei Jahren exponiert war. Das Intervall zwischen dem Auftreten des ersten und des zweiten Falls eines Clusters betrug mindestens 11 Tage und maximal 460 Tage (Median 185 Tage). Identifiziert werden konnten 10 Cluster mit insgesamt 25 Fällen (16 LeTriWa-Fälle und 9 Nicht-LeTriWa-Fälle), darunter 3 externe Cluster, 3 hTW-Cluster und 4 gemischte Cluster. Es gab kein Cluster mit Hinweisen auf eine Infektion durch eine hNTW-Quelle. 9 Cluster bestanden aus jeweils 2 Fällen und 1 Cluster aus 7 Fällen. In 4 (40 %) der 10 Cluster gehörte mindestens ein Fall nicht zum selben Berliner Bezirk.

2.3 Analytisch-vergleichende Evidenz

Basierend auf den Ergebnissen der Fragebögen war keine der abgefragten Expositionen zu externen, außerhäuslichen Infektionsquellen statistisch signifikant mit dem Fallstatus assoziiert, jedoch identifizierten wir unzureichend desinfizierte Zahnprothesen als mögliche hNTW-Quelle (siehe Abschnitt „hNTW als Infektionsquelle für AE-LK“). Auf Grundlage der mikrobiologischen Ergebnisse konnten wir zeigen, dass der Fallstatus mit dem Vorhandensein eines MAb 3/1-positiven Stammes in mindestens einer der fünf Standard-Haushaltsproben hochsignifikant assoziiert war (siehe Abschnitt „hTW als Infektionsquelle für AE-LK“, s. Tab. 6).

3. Ergebnisse der Infektionsquellensuche nach Art der Quelle

Die oben beschriebenen Ergebnisse der drei Evidenztypen werden nun nach Art der Infektionsquelle (externe, hNTW- und hTW-Quelle) dargestellt.

3.1 Externe Wasserquelle als Infektionsquelle für AE-LK

3.1.1 Mikrobiologische Evidenz für eine externe Infektionsquelle

Insgesamt führten wir 82 externe, außerhäusliche Beprobungen bei 65 (44 %) aller 147 LeTriWa-Fälle durch, d. h. 0,56 externe Beprobungen pro LeTriWa-Fall (82/147). Bei 25 (17 %) fanden wir einen MAb

3/1-positiven Stamm in einer der externen Wasserquellen, davon bei 21 Fällen in Übereinstimmung mit dem Stamm des Erkrankten. Die Infektionsquellen der 21 Fälle waren externe Trinkwasserquellen und keine war eine externe Nicht-Trinkwasserquelle (z. B. gechlortes Badebeckenwasser oder Abwasser; s. Tab. 2). Die Mehrheit der Fälle (12 (75 %) von 16 Fällen mit vorhandener Information) mit mikrobiologischer Evidenz für eine externe Infektionsquelle war gegenüber einer untersuchungspflichtigen Trinkwasser-Installation (TWI) exponiert.

Die Exposition gegenüber mikrobiologisch bestätigten Infektionsquellen erfolgte mit 10 (48 %) Fällen größtenteils am Arbeitsplatz (dreimal Gastronomiebetrieb (Bäckerei, Großküche, Café), dreimal Firmen-/Bürogebäude (Druckerei, Schleiferei, Kanzlei), zweimal Krankenhaus (1 Fall als dort Arbeitender und 1 Fall als dort temporär Arbeitender) und je einmal eine Tätigkeit in der ambulanten Pflege sowie eine Tätigkeit als Reinigungskraft in einer Fabrik), gefolgt von weiteren 7 (33 %) Fällen zu Schwimmbadduschen (s. Tab. 2, Spalte „mikrobiologische Evidenz“). Der infizierende Stamm war in allen Fällen ein MAb 3/1-positiver Stamm und wurde bei 8 (38 %) der 21 Fälle im Duschwasser (von besuchten Schwimmbädern oder am Arbeitsplatz), bei weiteren 9 (43 %) im Wasser aus dem Wasserhahn und bei 4 Fällen (19 %) sowohl im Wasser aus dem Wasserhahn als auch im Duschwasser gefunden.

3.1.2 Cluster-Evidenz für eine externe Infektionsquelle

Insgesamt konnten wir bei 10 LeTriWa-Fällen eine Zugehörigkeit zu insgesamt 7 (z. T. gemischten) Clustern mit Evidenz zu einer externen Infektionsquelle identifizieren (s. Tab. 2, Spalte „Cluster-Evidenz“), zu denen auch noch Nicht-LeTriWa-Fälle beitrugen. In 5 der 7 Cluster waren insgesamt 7 LeTriWa-Fälle involviert, für die auch mikrobiologische Evidenz vorlag (damit waren 7 (33 %) von 21 Fällen mit mikrobiologischem Nachweis auch einem Cluster zugehörig). Bei weiteren 3 LeTriWa-Fällen war die Definition für ein Cluster mit externer Quelle ohne mikrobiologische Evidenz erfüllt.

Mit insgesamt 3 Clustern identifizierten wir Schwimmbäder als häufigste externe Infektionsquelle mit Cluster-Evidenz. Die anderen externen

Infektionsquelle (zuordenbar)	Mikrobiologische Evidenz ¹		Cluster-Evidenz ³		zugeordnete Fälle
	Anzahl Quellen	zugeordnete Fälle	Anzahl Quellen	zugeordnete Fälle	Anzahl Fälle
externe Quelle					
Arbeitsort (ohne Krankenhaus)	8	8	1	1	
Schwimmbaddusche	7	7	3 ⁷	4	
Besuchte Wohnung	2	2	0	0	
Werkstatt	1	1	1	1	
Krankenhaus (Arbeitsort bzw. Besuch)	1	3	1 ⁶	3 ⁶	
Golfplatz	0	0	1	0	
Zwischensumme (Anzahl zuordenbarer Infektionsquellen)	19 ^{1,2}	NA	7 ⁵	NA	
Zwischensumme (Anzahl zugeordneter LeTriWa-Fälle)	NA	21 ³	NA	9 ³	23/147 (16%)⁴

Tab. 2 | Auflistung der externen Infektionsquellen der 147 LeTriWa-Fälle, für die es eine mikrobiologische oder Cluster-Evidenz gab, sowie die Zahl der Fälle, die der jeweiligen Quelle zugeordnet wurden; gruppiert nach Evidenztyp. Es ist zu beachten, dass nicht jede Quelle mit Evidenz dem Fall als wahrscheinliche Infektionsquelle zugeordnet wurde (s. Erklärungen im Text und Abschnitt „Diskrepanze Evidenzbefunde“). NA=nicht anwendbar

1 individuelle, fallbezogene mikrobiologische Evidenz, d. h. auch Übereinstimmungen von MAb 3/1-negativen Stämmen

2 bei einem Fall können mehrere Infektionsquellen verdächtig sein

3 eine Infektionsquelle kann (bei Clustern) mit mehreren Fällen assoziiert sein, LeTriWa- oder Nicht-LeTriWa-Fälle

4 einem Fall kann eine Infektionsquelle u. U. auf Grundlage von mikrobiologischer UND Cluster-Evidenz zugeordnet werden, daher ergibt sich aus den „Zwischensummen (Anzahl zugeordneter LeTriWa-Fälle)“ nicht unbedingt die Anzahl in der rechten Spalte

5 in 5 der 7 Cluster gab es mindestens einen Nicht-LeTriWa-Fall

6 die Infektionsquelle „Krankenhaus“ fungierte bei zwei Fällen als Arbeitsort und bei einem anderen als besuchter Ort

7 bei einem Cluster fungierte eine Trinkwasserquelle für einen Clusterfall als häusliche Trinkwasserquelle und für den zweiten Clusterfall als externe Quelle; die Fälle werden in den jeweiligen Kategorien (häusliche Trinkwasserquelle bzw. externe Quelle) aufgeführt

Infektionsquellen mit Cluster-Evidenz kamen vereinzelt vor und sind in [Tabelle 2](#) dargestellt. 9 der 10 LeTriWa-Fälle mit Cluster-Evidenz für eine externe Infektionsquelle wurde die entsprechende Quelle auch als wahrscheinlich ursächliche Infektionsquelle zugeordnet. Bei dem anderen Fall gab es jedoch auch eine mikrobiologische Evidenz für eine andere externe Quelle, welche bei der Quellenbeschreibung den Vorrang erhielt.

Insgesamt wurden somit 9 von 23 (39 %) LeTriWa-Fällen u. a. aufgrund von Cluster-Evidenz einer externen Quelle zugeordnet (s. [Tab. 2](#), Spalte „Cluster-Evidenz“).

3.1.3 Analytisch-vergleichende Evidenz für eine externe Infektionsquelle

Der Fallstatus war mit keiner der insgesamt 35 Variablen zu potenziellen externen Infektionsquellen, die im Fragebogen abgefragt wurden, statistisch signifikant assoziiert (z. B. Friseur- oder Zahnarzt-

besuch, Spazieren bei regennasser Straße oder „außerhalb des eigenen Haushalts geduscht“).

3.2 hNTW als Infektionsquelle für AE-LK

3.2.1 Mikrobiologische Evidenz für eine hNTW-Quelle

Insgesamt nahmen wir bei 66 (45 %) aller LeTriWa-Fälle Proben von 95 hNTW-Quellen, im Durchschnitt von 0,65 Quellen pro LeTriWa-Fall. Wir fanden Legionellen in 17 (18 %) der 95 möglichen Quellen. In 4 Fällen identifizierten wir eine MAb 3/1-positive hNTW-Quelle, davon bei 3 Fällen in Übereinstimmung mit dem Patientenstamm (s. [Tab. 3](#)): einen Luftbefeuchter, eine Gießkanne und einen Wasserspender mit integriertem Wasserfilter, die jedoch alle nicht als Infektionsquelle zugeordnet wurden, weil auch das Trinkwasser MAb 3/1-positive Stämme enthielt (s. Abschnitt „Diskrepanze Evidenzbefunde“). Wir haben bei 18 LeTriWa-Fällen die Zahnprothese bzw. deren Aufbewahrungsbehälter beprobt und konnten in 2 Fällen Legionellen

nachweisen (einmal *L. non-pneumophila* im Abstrichmaterial von der Zahnprothese und einmal Lp Serogruppe 1 (Lp1) im Abstrichmaterial, welches von der Zahnprothese genommen und in der Aufbewahrungsflüssigkeit eingeschickt wurde). Nur 1 dieser 18 Fälle gehörte zu den 9 Fällen, die basierend auf der analytisch-vergleichenden Evidenz der hNTW-Quelle (Zahnprothesen) zugeordnet wurden (s. Abschnitt „Analytisch-vergleichende Evidenz für eine hNTW-Quelle“).

3.2.2 Cluster-Evidenz für eine hNTW-Quelle

Keine hNTW-Quelle war mit einem Cluster assoziiert.

3.2.3 Analytisch-vergleichende Evidenz für eine hNTW-Quelle

In der bivariaten Analyse betrug das Odds Ratio (OR) für das Tragen von Zahnprothesen 1,7 (95 % Konfidenzintervall (KI) = 1,1–2,6; $p = 0,03$). Eine Adjustierung für 5-Jahres-Altersgruppen änderte diesen Effekt nicht (adjustiertes OR = 1,7; 95 % KI = 1,1–2,7; $p = 0,03$).

Eine stratifizierte Analyse (Einschluss nur derjenigen, die eine Zahnprothese trugen) zeigte, dass der Effekt des Tragens von Zahnprothesen durch zwei andere Variablen modifiziert wurde: Das Einlegen der Zahnprothese in eine Desinfektionslösung und Alkoholkonsum. Das höchste OR mit 3,4 (95 %

KI = 1,2–9,7) hatten Fälle, die keine Reinigungslösung verwendeten und alkoholabstinent waren (s. Tab. 4; rechte zwei Spalten). Zu dieser Gruppe zählten 15 LeTriWa-Fälle, aber nur 9 (6 %) waren nicht schon evidenzbasiert einer anderen Infektionsquelle zugeordnet. Das entsprechende Populations-attributable Risiko betrug 7 %.

LeTriWa-Fälle waren mit keiner anderen der insgesamt 24 abgefragten möglichen Expositionen zu einer hNTW-Quelle (z. B. Aquarium, Raumluftbefeuchter oder Nutzung eines Gartenschlauchs) signifikant assoziiert.

3.3 hTW als Infektionsquelle für AE-LK

3.3.1 Mikrobiologische Evidenz für hTW

Bei 145 (99 %) aller LeTriWa-Fälle wurden die Standard-Haushaltsproben genommen, bei 76 (51 %) wurden darüber hinaus auch zusätzliche Haushaltsproben genommen und bei 46 (31 %) wurde eine Gefährdungsanalyse im Rahmen der Studie durchgeführt. In allen fünf Arten von Standard-Haushaltsproben gelang ein mikrobiologischer Nachweis, sodass wir diese als mögliche Infektionsquelle den Fällen zuordnen konnten (s. Tab. 5). Darüber hinaus gab es einzelne zusätzlich genommene Haushaltsproben (z. B. aus dem Wasserhahn einer Küchenspüle) und Wasserproben aus weitergehenden Untersuchungen (Zweck b- und Zweck c-Pro-

Mikrobiologische Evidenz ¹			Cluster-Evidenz		zugeordnete Fälle
Infektionsquelle (zuordenbar)	Anzahl Quellen	zugeordnete Fälle	Anzahl Quellen	zugeordnete Fälle	Anzahl Fälle
häusliche Nicht-Trinkwasserquelle					
Gießkanne	1	0	0	0	
Raumluftbefeuchter	1	0	0	0	
Wasserspender mit integriertem Wasserfilter	1	0	0	0	
Zwischensumme (Anzahl zuordenbarer Infektionsquellen)	3 ^{1,2}	NA	0	NA	
Zwischensumme (Anzahl zugeordneter LeTriWa-Fälle)	NA	0	NA	0	0/147 (0%)

Tab. 3 | Auflistung der häuslichen Nicht-Trinkwasserquellen der 147 LeTriWa-Fälle, für die es eine mikrobiologische oder Cluster-Evidenz gab, sowie die Zahl der Fälle, die der jeweiligen Quelle zugeordnet wurden; gruppiert nach Evidenztyp. Es ist zu beachten, dass nicht jede Quelle mit Evidenz dem Fall als wahrscheinliche Infektionsquelle zugeordnet wurde (s. Erklärungen im Text und Abschnitt „Diskrepante Evidenzbefunde“). NA = nicht anwendbar

¹ individuelle, fallbezogene mikrobiologische Evidenz, d. h. auch Übereinstimmungen von MAb 3/1-negativen Stämmen

² bei einem Fall können mehrere Infektionsquellen verdächtig sein

Variable	LeTriWa-Fälle (N = 127) n (%)	Kontrollen (N = 211) n (%)	Odds Ratio (95 % KI)	p-Wert	Odds Ratio (95 % KI)	p-Wert
trägt keine ZP	74 (58 %)	138 (65 %)	1 (Referenz)			
trägt ZP, Reinigungslösung ja, nicht alkoholabstinent	10 (8 %)	27 (13 %)	0,7 (0,3–1,5)	0,35	1 (Referenz)	
trägt ZP, Reinigungslösung ja, alkoholabstinent	14 (11 %)	12 (6 %)	2,2 (1,0–5,0)	0,06	3,2 (1,1–9,1)	0,03
trägt ZP, Reinigungslösung nein, nicht alkoholabstinent	14 (11 %)	22 (10 %)	1,2 (0,6–2,5)	0,64	1,7 (0,6–4,6)	0,28
trägt ZP, Reinigungslösung nein, alkoholabstinent	15 (12 %)	12 (6 %)	2,3 (1,0–5,2)	0,04	3,4 (1,2–9,7)	0,02

Tab. 4 | Assoziation zwischen dem Tragen von Zahnprothesen (ZP), mit/ohne Reinigung in Desinfektionsmittel, mit/ohne Alkoholabstinenz und Legionärskrankheit. N = Anzahl Fälle bzw. Kontrollen mit vorhanden Informationen zu allen drei analysierten Variablen.* KI = Konfidenzintervall.

* Da die Fragen zum Tragen und Reinigen der Zahnprothese erst nachträglich im Fragebogen aufgenommen wurden, liegen diese Daten nicht für alle Fälle bzw. Kontrollen vor.

ben), die ebenfalls auf mikrobiologischer Ebene eine Zuordnung der Infektionsquelle zu einem Fall erlaubten. Insgesamt wurde hTW als Infektionsquelle 35 LeTriWa-Fällen auf Basis mikrobiologischer Evidenz zugeordnet (s. Tab. 5).

3.3.2 Cluster-Evidenz für hTW

Wir identifizierten 2 hTW-Cluster (1 Wohnhaus mit Schwimmbad, 1 Cluster aufgrund des Reinfektionsfalls (d. h. eine Person erkrankte zweimal in einem Abstand von 7 Monaten, wobei die zweite Infektion nicht im Zusammenhang mit der ersten stand und jede Infektion für sich als separater Fall übermittelt wurde.¹ Diese beiden Erkrankungsereignisse der Einzelperson bildeten somit das Cluster)), bei denen es einen zusätzlichen mikrobiologischen Nachweis gab (u. a. in der Schwimmbaddusche im Haus bzw. in der Zweck c-Probe aus der Spüle;¹ s. Tab. 5). Zudem gab es 2 weitere hTW-Cluster ohne mikrobiologische Bestätigung. Somit wurden insgesamt 4 hTW-Quellen einem Cluster zugeordnet, denen 6 LeTriWa-Fälle u. a. aufgrund von Cluster-Evidenz zugeordnet wurden (s. Tab. 5).

3.3.3 Analytisch-vergleichende Evidenz für hTW

Bei dieser Analyse sollte eruiert werden, ob es eine statistische Evidenz für hTW als Infektionsquelle gibt und welche mikrobiologischen Indikatoren statistisch mit dem Auftreten von AE-LK assoziiert

sind. Das Auftreten von Fällen war nicht signifikant assoziiert mit der Exposition gegenüber jeglichen Legionellenarten oder Lp und auch nicht mit einer erhöhten Legionellenkonzentration (>100 KBE/100 ml; nur analysierbar bei den Standard-Haushaltswasserproben, nicht bei den Biofilmpöben). Zwar fanden wir eine signifikante Assoziation mit dem Vorkommen von Lp₁ in einer Standard-Haushaltsprobe (s. Tab. 6, Abschnitt A), die deutlichste Assoziation bestand jedoch mit dem Vorhandensein von MAb 3/1-positiven Stämmen in den Standard-Haushaltsproben (OR = 4,5; 95 % KI = 2,0–10,8; p < 0,001; s. Tab. 6, Abschnitt A). Das entsprechende Populations-attributable Risiko betrug 16 %. Bei 97 % (28/29) der LeTriWa-Fälle mit MAb 3/1-positiven Standard-Haushaltsproben gelang der Nachweis auch in einer der beiden Zweck c-Proben und bei 41 % (12/29) war mindestens eine der beiden Zweck c-Proben MAb 3/1-positiv, während in der Zweck b-Probe keine MAb 3/1-positiven Stämme identifiziert werden konnten. In den Einzelproben war das OR für die Zweck c- und Zweck b-Probe vom Wasserhahn deutlich höher als das für die Zweck c-Probe von der Dusche (s. Tab. 6, Abschnitt C). Insgesamt unterstützte die analytisch-vergleichende Evidenz (nur anwendbar für die Standard-Haushaltsproben) den mikrobiologischen Nachweis bei 28 von 35 Fällen (80 %) und führte bei einem zusätzlichen Fall, bei dem der ST des Erkrankten

nicht mit dem des Umweltstamms übereinstimmte (d.h. keine mikrobiologische Evidenz), dennoch zur Zuschreibung von hTW als Infektionsquelle.

Wenn die Analyse auf Fälle und Kontrollen ohne MAb 3/1-positive Standard-Haushaltsproben beschränkt wurde (s. Tab. 6, Abschnitt B), waren die OR bezüglich einer möglichen Assoziation zwi-

schen dem Fallstatus und dem Vorkommen jeglicher Legionellen bzw. Lp bzw. Lp1 sowie einer erhöhten Legionellenkonzentration (>100 KBE/100 ml) nahe 1 und statistisch nicht signifikant. Dies weist darauf hin, dass der Zusammenhang mit Lp1 durch die Anwesenheit von MAb 3/1-positiven Stämmen statistisch verzerrt ist, oder anders ausge-

Mikrobiologische Evidenz ¹		Cluster-Evidenz ³		zugeordnete Fälle
Infektionsquelle (zuordenbar)	Anzahl Proben	Anzahl Quellen	Anzahl Fälle	
häusliche Trinkwasserquellen				
Standard-Haushaltsproben				
Wasserhahnwasser, Zweck c	23	0		
Wasserhahn, Biofilm	13	0		
Wasserhahnwasser, Zweck b	17	0		
Dusche, Zweck c	19	0		
Dusche, Biofilm	10	0		
zusätzliche Haushaltsproben				
Spüle (Küche)	4	1 ⁶		
Schwimmbaddusche im Haus	1	1 ⁵		
zweites Badezimmer (Wasserhahn)	3	0		
Proben eines zweiten Haushalts				
Zweck c, Zweck b oder Biofilm	4	0		
Proben aus weitergehender Untersuchung (i. R. einer Gefährdungsanalyse)				
Wasserhahnwasser, Zweck b	36	1		
Trinkwassererwärmer, Zweck b	2	0		
Wasserhahnwasser, Zweck c	6	0		
häusliches Trinkwasser, Zugehörigkeit zu einem Cluster				
	0	2		
Zwischensumme (Anzahl zuordenbarer Infektionsquellen)		35	4	
Zwischensumme (Anzahl an Wasserproben der Infektionsquellen)		139 ^{1,2}	NA	
Zwischensumme (Anzahl zugeordneter LeTriWa-Fälle)		35	6 ³	39/147 (26,5%)⁴

Tab. 5 | Auflistung der häuslichen Trinkwasserquellen der 147 LeTriWa-Fälle, für die es eine mikrobiologische oder Cluster-Evidenz gab, sowie die Zahl der Fälle, die der jeweiligen Quelle zugeordnet wurden; gruppiert nach Evidenztyp. Unterschiedliche Entnahmestellen aus der gleichen Trinkwasserversorgung und unterschiedliche Probenahmetypen derselben Entnahmestelle wurden bei der mikrobiologischen Evidenz als separate Proben dargestellt, wurden jedoch nicht als unterschiedliche Infektionsquellen gewertet. Es ist zu beachten, dass nicht jede Quelle mit Evidenz dem Fall als wahrscheinliche Infektionsquelle zugeordnet wurde (s. Erklärungen im Text und Abschnitt „Diskrepante Evidenzbefunde“). NA = nicht anwendbar

- individuelle, fallbezogene mikrobiologische Evidenz, d.h. auch Übereinstimmungen von MAb 3/1-negativen Stämmen
- für einen Fall kann der mikrobiologische Nachweis für häusliches Trinkwasser über mehrere Entnahmestellen bzw. Probenahmetypen erfolgt sein, z. B. durch eine Zweck b-Probe vom Wasserhahnwasser, eine Zweck c-Probe von der Dusche und von der Spüle in der Küche
- eine Infektionsquelle kann (bei Clustern) mit mehreren Fällen assoziiert sein, LeTriWa- oder Nicht-LeTriWa-Fälle
- einem Fall kann eine Infektionsquelle u. U. auf Grundlage von mikrobiologischer UND Cluster-Evidenz zugeordnet werden, daher ergibt sich aus den „Zwischensummen (Anzahl zugeordneter LeTriWa-Fälle)“ nicht unbedingt die Anzahl in der rechten Spalte
- bei diesem Cluster fungierte eine Trinkwasserquelle für einen Clusterfall als häusliche Trinkwasserquelle und für den zweiten Clusterfall als externe Quelle; die Fälle werden in den jeweiligen Kategorien (häusliche Trinkwasserquelle bzw. externe Quelle) aufgeführt
- bei diesem Cluster handelt es sich um das Cluster aufgrund des Reinfektionsfalls

drückt, nur deshalb besteht, weil die identifizierten MAb 3/1-positiven Stämme auch Lp₁ angehörten.

Wir analysierten zudem den Kontakt zu Spül- und Waschmaschine unter den Fällen, bei denen eine Exposition zu hTW wahrscheinlich oder vermutlich mit der Legionärskrankheit assoziiert war. Die OR für beide Infektionsquellen lagen unter 1 und waren statistisch nicht signifikant.

Bezüglich der Eigenschaften der TWI bzw. der Trinkwasserversorgung erfassten wir eine Reihe von Variablen, einschließlich der Untersuchungspflicht der häuslichen TWI. Die Untersuchungspflicht wird in einem zukünftigen Artikel thematisiert. Bei weiteren Variablen, wie z. B. die Wassererwärmung

durch elektrische Durchlauferhitzer, fanden wir keine signifikante Assoziation.

3.4 Diskrepante Evidenzbefunde

Aufgrund des Konzepts der Matrix war es möglich, mehr als eine potenzielle Infektionsquelle für einen einzelnen Fall zu identifizieren. Diskrepante Evidenzbefunde fanden wir jedoch nur bei insgesamt 10 LeTriWa-Fällen. Bei zwei in Frage kommenden Infektionsquellen gaben wir der individuell bewerteten Evidenz (mikrobiologische und Cluster-Evidenz) immer den Vorrang vor statistisch bewerteten Hinweisen (analytisch-vergleichende Evidenz). Hatten mehrere verschiedene Quellen einen gleich hohen Grad an mikrobiologischer Übereinstimmung und eine dieser Quellen war das hTW, so

	LeTriWa-Fälle			Kontrollen			Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
	N	n	%	N	n	%		
A: Alle Standard-Haushaltsproben von Fällen und Kontrollen								
jegliche Legionellen	145	85	59	191	116	61	0,9 (0,6–1,5)	0,74
> 100 KBE/100 ml in mind. einer der drei Standard-Wasserproben	144	62	43	191	83	43	1,0 (0,6–1,6)	1
Lp	145	62	43	191	67	35	1,4 (0,9–2,2)	0,17
Lp ₁	145	55	38	191	48	25	1,8 (1,1–3,0)	0,01
Lp ₁ , MAb 3/1-negativ ¹	145	35	24	191	41	21	1,2 (0,7–2,0)	0,60
Lp ₁ , MAb 3/1-positiv ¹	145	29	20	191	10	5	4,5 (2,0–10,8)	< 0,001
B: Fälle und Kontrollen ohne MAb 3/1-positiv Standard-Haushaltsproben								
jegliche Legionellen	116	56	48	181	106	59	0,7 (0,4–1,1)	0,10
> 100 KBE/100 ml in mind. einer der drei Standard-Wasserproben	115	40	35	181	75	41	0,8 (0,5–1,3)	0,27
Lp	116	33	28	181	57	31	0,9 (0,5–1,5)	0,61
Lp ₁	116	26	22	181	38	21	1,1 (0,6–2,0)	0,77
C: MAb 3/1-positiv Standard-Haushaltsproben separat dargestellt								
Wasserhahn, Zweck c, MAb 3/1-positiv	141	22	16	183	4	2	8,3 (2,7–33,7)	< 0,001
Wasserhahn, Biofilm, MAb 3/1-positiv	136	12	9	183	4	2	4,3 (1,3–18,8)	0,01
Wasserhahn, Zweck b, MAb 3/1-positiv	144	17	12	189	3	2	8,3 (2,3–44,9)	< 0,001
Dusche, Zweck c, MAb 3/1-positiv	130	18	14	169	9	5	2,9 (1,2–7,5)	0,01
Dusche, Biofilm, MAb 3/1-positiv	135	10	7	169	4	2	3,3 (0,9–14,7)	0,05

Tab. 6 | Abschnitt A: Assoziation von ambulant erworbenen Fällen von Legionärskrankheit und Exposition gegenüber verschiedenen Arten der Kontamination mit Legionellen in mindestens einer der Standard-Haushaltsproben. Abschnitt B: wie unter A, jedoch auf die Fälle und Kontrollen beschränkt, bei denen in den Standard-Haushaltsproben keine MAb 3/1-positiven Stämme gefunden wurden. Abschnitt C: Exposition gegenüber den einzelnen MAb 3/1-positiven Standard-Haushaltsproben separat analysiert (analytisch-vergleichende Evidenz). Es konnten insgesamt bei 145 LeTriWa-Fällen und 191 Kontrollpersonen die Standard-Haushaltsproben abgenommen werden. KI=Konfidenzintervall, Lp= *Legionella pneumophila*, Lp₁= *Legionella pneumophila* Serogruppe 1, MAb=monoklonaler Antikörper.

¹ In den Standard-Haushaltsproben eines Falles oder einer Kontrolle lassen sich u. U. sowohl MAb 3/1-positiv als auch MAb 3/1-negative Legionellenstämme finden. Daher ist z. B. die Summe der Fälle mit mindestens einer MAb 3/1-positiven Probe und mindestens einer MAb 3/1-negativen Proben größer als die Zahl der Fälle mit Lp₁ in den Standard-Haushaltsproben.

Typ der Infektionsquelle	Mikrobiologische Evidenz	Cluster-Evidenz	Analytisch-vergleichende Evidenz	Gesamtanzahl Fälle pro Quellentyp
	N	N	N	N
Externe Quelle	21	9	0	23 (16%)
Häusliche Nicht-Trinkwasserquelle	0	0	9	9 (6%)
Häusliche Trinkwasserquelle	35	6	29	40 (27%)
Summe aller zugeordneten LeTriWa-Fälle pro Evidenztyp	56 (38%)	15 (10%)	38 (26%)	
Gesamtsumme aller zugeordneten LeTriWa-Fälle				72 (49%)

Tab. 7 | Aufgrund mikrobiologischer Evidenz, Cluster-Evidenz oder analytisch-vergleichender Evidenz zugeordnete Infektionsquellen der 147 LeTriWa-Fälle, gruppiert nach Art der Infektionsquelle (externe Quelle, häusliche Nicht-Trinkwasserquelle, häusliche Trinkwasserquelle) und Evidenztyp; innerer 3x3-Zellenblock. Rechte Spalte: Anzahl der Fälle, die pro Art der Infektionsquelle zugeordnet wurden. Vorletzte Zeile: Anzahl der Fälle, die pro Art des Evidenztyps zugeordnet wurden. Pro Fall können mehrere Evidenztypen pro Infektionsquelle zutreffen, daher ergibt sich aus der Summe der jeweiligen Zeilen nicht unbedingt die Gesamtanzahl der Fälle in der rechten Spalte. N=Anzahl Fälle.

entschieden wir uns bei allen Fällen für das hTW als die wahrscheinlichere Infektionsquelle. Darüber hinaus gab es bei 2 Fällen andere Evidenz-Konstellationen, die wir individuell bewerteten (s. oben; 3.1.2 bzw. 3.3.3).

4. Zusammenfassende Zuordnung der Infektionsquellen nach Art der Quelle und Evidenztyp

Insgesamt konnten **nach Evidenztyp aufgeschlüsselt** 56 (38 %) der 147 LeTriWa-Fälle durch mikrobiologische Evidenz und 15 (10 %) durch Cluster-Evidenz zugeordnet werden (s. Tab. 7). Hier sind auch einige Fälle mit Doppel-Evidenz dabei. Daher konnten insgesamt 62 (42 %) Fälle aufgrund mikrobiologischer *oder* Cluster-Evidenz zugeordnet werden. Bei insgesamt 38 (26 %) der 147 LeTriWa-Fälle gab es eine analytisch-vergleichende Evidenz für eine Infektionsquelle (s. Tab. 7), wobei bei 10 (7 %) der 147 Studienfälle die Infektionsquelle ausschließlich aufgrund einer analytisch-vergleichenden Evidenz zugeordnet wurde.

Aufgeschlüsselt nach **Typ der Infektionsquelle** konnten 23 (16 %) der 147 Fälle aufgrund individueller (mikrobiologischer oder Cluster-)Evidenz einer externen Quelle zugeordnet werden (s. Tab. 7 und Abb. 1). Neun Fälle (6 %) wurden aufgrund analytisch-vergleichender Evidenz einer hNTW-Quelle zugeordnet. 39 (26,5 %) Fälle wurden aufgrund individueller Evidenz und 1 (0,7 %) Fall wurde ausschließlich aufgrund analytisch-vergleichender Evi-

denz einer hTW-Quelle zugeordnet (gesamt=40 Fälle; 27%). **In der Gesamtschätzung konnten somit 72 (49%) der 147 Studienfälle einer wahrscheinlichen Infektionsquelle auf Evidenzbasis zugeordnet werden.** Die Aufschlüsselung nach Typ der Infektionsquelle und (einzelnem oder kombiniertem) Evidenztyp aller Fälle ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Mikrobiologische, Cluster- oder analytisch-vergleichende Evidenzkriterien ergänzten sich als kombinierte Evidenz in 37 (51 %) der 72 evidenzbestätigten Fälle. Trotz der umfassenden Untersuchungen im Rahmen der Studie konnte für 75 (51 %) LeTriWa-Fälle keine ursächliche Infektionsquelle auf Evidenzbasis gefunden werden. In Abwesenheit einer Evidenz für eine externe bzw. hNTW-Quelle nahmen wir an, dass sie sich über hTW angesteckt hatten. Somit wurden insgesamt 78 % (d. h. 27 % (evidenzbasiert; „wahrscheinlich“) + 51 % („vermutlich“)) der Infektionsquelle hTW zugeordnet.

Diskussion

Auf der Grundlage unserer detaillierten Untersuchungen und unseres konzeptionellen Ansatzes konnten wir etwa die Hälfte der LeTriWa-Fälle einer wahrscheinlichen Infektionsquelle zuordnen: 16 % einer externen, 9 % einer hNTW- und 27 % einer hTW-Quelle.

Voraussetzung für den Erfolg der LeTriWa-Studie war die enge **Vernetzung und gute Kommunikation** zwischen den beteiligten Gesundheitsämtern und

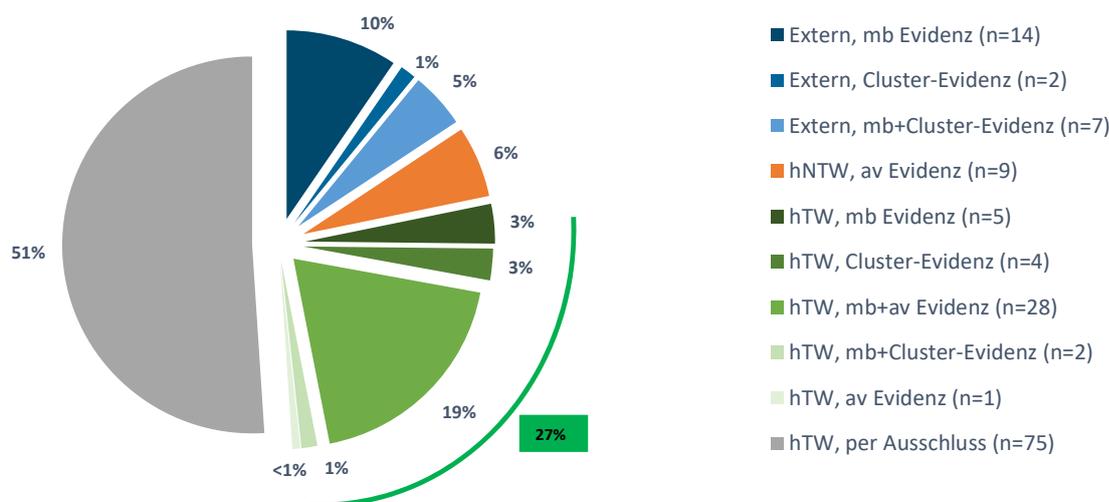


Abb. 1 | Den LeTriWa-Fällen zugeordnete Infektionsquellen nach Typ der Infektionsquelle und Evidenztyp. Externe Quellen (blau), häusliches Nicht-Trinkwasser (hNTW, orange), häusliches Trinkwasser (hTW, grün) und Evidenztypen (mikrobiologisch (mb), Cluster, analytisch-vergleichend (av)); grüner Viertelkreis: Anteil von Fällen mit evidenzbasierter Zuordnung von häuslichem Trinkwasser. N = 147 Fälle.

dem RKI/Umweltbundesamt (UBA) zur Fallrekrutierung sowie zur Gewinnung der Wasserproben, zwischen den Krankenhäusern und dem RKI für die Abnahme zusätzlicher Patientenproben und Kontrollrekrutierung, sowie zwischen dem RKI, UBA und KL auf Ebene der Probenprozessierung. Im Rücklauf erhielten Krankenhäuser die mikrobiologischen Befunde der Patientinnen/Patienten aus dem KL und das für den jeweiligen Fall zuständige Gesundheitsamt einen detaillierten Befundbericht mit einer Ergebniszusammenfassung der Patienten- und Wasserproben.

Wir haben ein **neuartiges, umfassendes Konzept** entwickelt, bei dem drei Typen von Infektionsquellen für AE-LK unterschieden werden, die einem bestimmten Fall anhand von mindestens einem der drei Evidenztypen zugeordnet werden konnten. Die Quellenkategorien wurden gewählt, da es wichtig ist zu verstehen, wie hoch der jeweilige Anteil der Fälle ist, die sich außerhalb des eigenen Hauses bzw. durch den direkten Einfluss des hTW infizieren.

Wir fanden eine statistisch hochsignifikante Assoziation der Anwesenheit von MAb 3/1-positiven Stämmen in den Standard-Haushaltsproben mit dem Fallstatus. Daher sahen wir es als gerechtfertigt an, die Identifizierung eines MAb 3/1-positiven Legionellenstamms als mikrobiologische Evidenz

zu akzeptieren und die beprobte Wasserquelle als Infektionsquelle zuzuordnen, selbst wenn Informationen über den MAb-Typ der Fallperson fehlten. Letztlich konnte 38 % der Studienfälle aufgrund mikrobiologischer Befunde einer Quelle zugeordnet werden (s. Tab. 7). Ähnlich wie Den Boer et al.² haben wir auch die Zugehörigkeit zu einem Cluster als quellenidentifizierend einbezogen. Die Daten der Kontrollgruppe nutzten wir für die analytisch-vergleichende Evidenz. Diese drei Evidenzarten unterstützten sich in vielen Studienfällen gegenseitig. Die Zuordnungsrate von etwa 50 % wurde nach unserer Kenntnis bislang in der Literatur nicht erreicht.^{2,3} Dennoch bedeutet dies, dass selbst bei diesem sensitiven Ansatz die andere Hälfte ungeklärt blieb. Mögliche Gründe hierfür sind, dass wir die Umweltproben nicht zum „richtigen“ Zeitpunkt entnommen haben (z. B. wenn die Legionellenkontamination oder das Vorhandensein verschiedener Legionellenstämme nicht immer in gleichem Ausmaß vorhanden ist) oder dass sich die verursachenden Bakterien an einer nicht beprobten Entnahmestelle befanden.

Wir haben überzeugende Hinweise **für hTW als Infektionsquelle** gefunden, da dies mit 27 % der Quellentyp mit der höchsten Identifikationsquote war. Vor Studienbeginn war weitgehend unklar, welche Bedeutung das Vorhandensein „jeglicher Legio-

nellen“ (unabhängig ihrer Konzentration), eine erhöhte Legionellenkonzentration oder das Vorhandensein bestimmter Stämme in Umweltproben für das Auftreten eines Falls hat. Mithilfe der in Fall- und Kontrollhaushalten genommenen Standard-Haushaltsproben konnten wir analysieren, ob und inwieweit eine Assoziation mit diesen Parametern besteht. Wir beobachteten einen Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen: Das OR stieg mit zunehmender Spezifität des Parameters („jegliche Legionellen“ < „über 100 KBE/100 ml“ < Lp < Lp1) an und war für Lp1 sogar statistisch signifikant (s. Tab. 6, Abschnitt A). Die Assoziation mit dem Vorliegen von Lp1 in den Standard-Haushaltsproben war aber nur dann signifikant, wenn MAb 3/1-positive Proben eingeschlossen waren. Wurden die Parameter nur für die Fälle und Kontrollen ohne MAb 3/1-positive Standard-Haushaltsproben analysiert, so näherte sich das OR einem Wert um 1 an. Darüber hinaus war der Fallstatus auch nicht mit einer höheren Legionellenkonzentration in den Standard-Haushaltswasserproben assoziiert. Zusammenfassend und in Übereinstimmung mit Harrison et al.⁴ und Ditommaso⁵ deutet dies darauf hin, dass in einer bestimmten Wasserquelle vor allem dann ein Risiko besteht, wenn sie einen MAb 3/1-positiven Stamm enthält. Um solche TWI zu erkennen, könnte auch der Nachweis eines MAb 3/1-positiven Stammes in einer Zweck c-Probe zielführend sein. HTW war schließlich auch der einzige Infektionsquellentyp, für den wir Nachweise aus allen drei Evidenztypen hatten. Dies unterstreicht weiter die Bedeutung von hTW für die Epidemiologie von AE-LK.

Es ist besonders wichtig, bei einem gegebenen Fall immer die **höchste mikrobiologische** Evidenz anzustreben – auch deshalb, weil so gut wie jeder Fall zu einem Cluster oder Ausbruch gehören könnte. Dies belegt der mit 10 % relativ hohe Anteil an Fällen, der auf Basis der Cluster-Evidenz einer Infektionsquelle zugeordnet werden konnte. Zur mikrobiologischen Untersuchung gehört zum einen die Beprobung des Fallhaushalts, die grundsätzliche Durchführung einer Gefährdungsanalyse, die Erhebung epidemiologischer Informationen zu weiteren Expositionsorten und die Beprobung potenzieller externer Quellen. Zum anderen sollte auf Patientenebene immer versucht werden, zeitnah tiefe Atemwegs-

proben zu gewinnen, aus denen sich im Idealfall Legionellen für die Genotypisierung anzüchten lassen. Eventuell lässt sich auch über eine PCR oder direkte Sequenztypisierung ein ST nachweisen. Trachealsekret oder Material aus einer Bronchiallavage haben dabei die beste Aussagekraft. Tiefes Sputum ist kein optimaler Ersatz, kann aber ebenfalls zur Identifizierung des ST führen.

Externe Infektionsquellen trugen mit 16 % zu einem erheblichen Teil zu den LeTriWa-Fällen bei und wurden diesen auch zugeordnet, selbst wenn bei einigen Fällen in den häuslichen Wasserproben sehr viel höhere Legionellenkonzentrationen gefunden werden konnten, jedoch keine virulenten Legionellenstämme. Dies weist darauf hin, dass alle in Betracht kommenden Wasserquellen bei der Infektionsquellensuche einbezogen werden sollten, auch wenn die Exposition zur Wasserquelle nur von kurzer Dauer war. Bemerkenswert ist, dass 39 % der Fälle (9/23), die auf eine externe Infektionsquelle zurückgeführt wurden, Teil eines Clusters waren. Der wahrscheinliche Grund ist, dass es sich dabei oft um Wasserquellen handelte, denen generell viele Personen ausgesetzt sind. Insbesondere Schwimmbadbesuche sollten Anlass zur Beprobung sein. Bei Schwimmbadbesuchen ist davon auszugehen, dass nicht der Aufenthalt in gechlortem Wasser, sondern eher das Duschen die relevante Exposition ist. Die mit einer Arbeitsstelle in Zusammenhang stehenden Infektionsquellen sind sehr heterogen (z. B. Gastronomiebetriebe, Firmen-/Bürogebäude, Krankenhaus). Hierbei sollte auch ein Augenmerk auf Expositionen nur zu Wasserhahnwasser gelegt werden. Wir konnten etwa 43 % der LeTriWa-Fälle mit mikrobiologischer Evidenz für eine externe Wasserquelle auf Basis eines MAb 3/1-positiven Befunds *nur* am Waschbecken zuschreiben. Die Zuschreibungen der externen Quellen beruhen alle auf mikrobiologischer und/oder Cluster-Evidenz. Keine der im Fragebogen abgefragten Expositionen zu externen Wasserquellen war statistisch signifikant mit dem Fallstatus assoziiert.

Im Durchschnitt haben wir bei etwa 2 von 3 LeTriWa-Fällen eine **hNTW-Quelle** mikrobiologisch untersucht. Zwar konnten wir keinen Fall einer Ansteckung durch hNTW auf mikrobiologischer Basis zuordnen, allerdings erscheint dieser Übertragungs-

weg prinzipiell möglich. Zum einen fanden wir Legionellen in mehreren Quellen (einschließlich eines MAb 3/1-positiven Stammes in vier hNTW-Quellen). Zum anderen fanden wir über den analytisch-vergleichenden Ansatz einen deutlichen Zusammenhang zwischen Fallstatus und dem Tragen von Zahnprothesen. Es gab Hinweise darauf, dass das Tragen von Zahnprothesen ein – auch vom Alter – unabhängiger Risikofaktor ist. Gefährdet schienen lediglich Personen, die ihre Zahnprothese nicht in Reinigungslösung desinfizieren. Dies deutet darauf hin, dass sich Legionellen auf den Oberflächen oder in den Nischen der Zahnprothesen ansiedeln, von wo aus sie eingeatmet oder aspiriert werden könnten. Auch der zunächst überraschende Befund einer „schützenden“ Wirkung von Alkoholkonsum könnte dahingehend erklärt werden, dass Alkohol die auf den Zahnprothesen sitzenden Legionellen abtötet. Auf Basis dieses Befunds – und keiner weiteren Evidenz für eine andere Infektionsquelle – konnten wir 6% der LeTriWa-Fälle einer hNTW-Quelle zuordnen. Auf mikrobiologischer Ebene ist die Evidenz noch gering: Bei 2 LeTriWa-Fällen konnten Legionellen bzw. einmal Lp1 in der von der Zahnprothese bzw. der Aufbewahrungsflüssigkeit genommenen Probe nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen DNA-Menge im Untersuchungsmaterial war aber eine weitere Typisierung nicht möglich. In einer Gesamtbetrachtung sind diese Ergebnisse zwar auffällig, bedürfen aber noch weiterer Forschung.

Eine gewisse Einschränkung unserer Evidenz-Matrix besteht darin, dass es möglich ist, dass für einen Fall zwei verschiedene, miteinander „konkurrierende“ Quellen in Frage kommen. Dies betraf allerdings nur wenige Fälle (7%; 10/147), bei denen wir versucht haben, die wahrscheinliche Infektionsquelle auf Einzelfallbasis zuzuordnen. Andererseits eröffnet die Verwendung von drei Evidenzarten die Möglichkeit, den Nachweis für eine bestimmte Infektionsquelle durch voneinander unabhängige Evidenzkriterien zu unterstützen. In unserer Studie traf das für die Hälfte der evidenzbestätigten Fälle zu.

Eine weitere Limitation ist die Beschränkung der Studie auf die Stadt Berlin. Dies erlaubte aber im Gegenzug auch die Erhebung besonders detaillier-

ter Informationen. Da sich sowohl die Legionellenökologie als auch die Patientenstämme von einer geografischen Region zur anderen unterscheiden können^{6,7} und z. B. der Berliner Klon ST182 außerhalb von Berlin/Brandenburg seltener anzutreffen ist, ist nicht bekannt, inwieweit unsere Ergebnisse auf andere Regionen oder Länder übertragbar sind. Wir glauben jedoch, dass viele Ergebnisse, wie z. B. die Assoziation zwischen der Erkrankung und dem Vorhandensein virulenter (MAb 3/1-positiver) Stämme im hTW sowie die fehlende Assoziation zwischen Erkrankung und Legionellenkonzentration im hTW an sich, verallgemeinerbar sind.

Als weitere Limitation ist zu erwähnen, dass im Jahr 2020 infolge der Coronavirus Disease 2019- (COVID-19-)Pandemie nur noch im Januar und im Sommer in sehr eingeschränktem Maße Daten erhoben werden konnten. Zudem musste die Rekrutierung der Kontrollpersonen wegen der Hygienevorschriften in den Krankenhäusern eingestellt werden, sodass die angestrebten zwei Kontrollen pro Fallperson nicht erreicht werden konnten.

Fazit

Wir konnten unter Verwendung eines neuartigen Matrix-Konzepts in Berlin und Umgebung die Hälfte der LeTriWa-Fälle einer wahrscheinlichen Quelle zuordnen. Dies unterstreicht die Bedeutung von hTW als Ursache für AE-LK und führte auch zu einer neuen Hypothese über eine Infektionsquelle (das Tragen von unzureichend desinfizierten Zahnprothesen). Etwa die Hälfte aller Studienfälle blieben allerdings ungeklärt. Die Ergebnisse der Standard-Haushaltproben legen nahe, dass nicht die Kontamination mit jeglichen Legionellen oder die Höhe der Legionellenkonzentration die Personen gefährdet, sondern vielmehr der Legionellenstamm und in dieser Studie insbesondere das Vorhandensein von MAb 3/1-positiven Stämmen. Weitere Untersuchungen und/oder Analysen sind erforderlich, um zu verstehen, welche Faktoren zur Kontamination von hTW mit pathogenen Legionellen im Haushalt beitragen.

Literatur

- 1 Buchholz U, Reber F, Lehfeld A-S, Brodhun B, Haas W, Schaefer B, et al. Probable reinfection with *Legionella pneumophila* – A case report. *International journal of hygiene and environmental health*. 2019;222(2):315-8.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 Harrison TG, Afshar B, Doshi N, Fry NK, Lee JV. Distribution of *Legionella pneumophila* serogroups, monoclonal antibody subgroups and DNA sequence types in recent clinical and environmental isolates from England and Wales (2000–2008). *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2009;28(7):781-91.
- 5 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.
- 6 van der Lugt W, Euser SM, Bruin JP, den Boer JW, Yzerman EPF. Wide-scale study of 206 buildings in the Netherlands from 2011 to 2015 to determine the effect of drinking water management plans on the presence of *Legionella* spp. *Water research*. 2019;161:581-9.
- 7 Borchardt J, Helbig JH, Luck PC. Occurrence and distribution of sequence types among *Legionella pneumophila* strains isolated from patients in Germany: common features and differences to other regions of the world. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2008;27(1):29-36.

Autorinnen und Autoren

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

^{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 |
^{p)} Dr. Iskandar Atmowihardjo | ^{q)} Dr. Keikawus Arastéh |
^{q)} Prof. Dr. Steffen Behrens | ^{r)} Dr. Petra Creutz |
^{r)} PD Dr. Johannes Elias | ^{q)} Martina Gregor |
^{r)} 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 Scherübl | ^{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)

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

Vorgeschlagene Zitierweise

Lehfeld AS, Buchholz U, 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, Wischnewski 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 2 (Ergebnisse und Diskussion)

Epid Bull 2022;28:3-16 | DOI 10.25646/10170

Interessenkonflikt

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

Danksagung

Unser Dank gilt den Berliner Gesundheitsämtern und den kooperierenden Berliner Krankenhäusern sowie dem Labor Berlin (Dr. Bettina Eberspächer) und der SYNLAB-Medizinisches Versorgungszentrum Berlin GmbH (Dr. Martin Eisenblätter), die durch ihre freundliche und tatkräftige Unterstützung maßgeblich zur Durchführung der LeTriWa-Studie beigetragen haben. Weiterhin möchten wir uns bei den an der Studie teilnehmenden Patientinnen und Patienten sowie den Kontrollpersonen für Ihre Zeit und Mithilfe bedanken.

Ebenfalls bedanken möchten wir uns bei den Gesundheitsämtern in München (Bayern), Oberhavel, Dahme-Spreewald, Teltow-Fläming und Barnim (Brandenburg), Vorpommern-Greifswald und Vorpommern-Rügen (Mecklenburg Vorpommern), Osnabrück und Goslar (Niedersachsen) sowie Ostholstein (Schleswig-Holstein) für ihre Unterstützung bei der Infektionsquellensuche außerhalb Berlins; den Expertinnen und Experten des wissenschaftlichen Vorbereitungstreffens (Petra Brandsema, Dr. Gavin Dabrera, Dr. Sjoerd M. Euser, Prof. Dr. Martin Exner, Wolfgang Hentschel, PD Dr. Klaus Heuner, Prof. Dr. Thomas Kistemann,

Dr. John Lee, Dr. Birgit Mendel, Dr. Marius Hausner, Jürgen Thelen, Dr. Jost Wingender), PD Dr. Dirk Werber, Dr. Daniel Sagebiel und Dr. Claudia Simon (Landesamt für Gesundheit und Soziales, Berlin (LAGeSo)); Matthias an der Heiden, Jörg Lekschas, Helmut Fouquet, Katharina Schmitt, Antonia Mehlitz, Marie Reupke, Karina Preußel (alle RKI); bei Frau Jensen für logistische Unterstützung und Katie Jacques, Anna Nolden, Corinna Fruth, Magdalena Simstich und Phillip Gierke (alle RKI) für ihre Mitwirkung bei der Feldarbeit.