

Treten Fälle von Legionärskrankheit auch außerhalb der 2- bis 10-tägigen Inkubationszeit auf?

Ergebnisse der LeTriWa-Studie

Zusammenfassung

Die Evidenzbasis für die Inkubationszeit der Legionärskrankheit beruht auf den Daten weniger Ausbrüche. Im Rahmen der LeTriWa-Studie („Legionellen in der Trinkwasser-Installation“) ergab sich durch die Auswertung von ambulant erworbenen Fällen von Legionärskrankheit mit Exposition zu einer wahrscheinlichen außerhäuslichen Infektionsquelle die Möglichkeit, ebenfalls Daten zur Inkubationszeit zu erheben. Wir berechneten eine gewichtete Inkubationszeitverteilung, wobei Fälle mit nur einem möglichen Expositionstag das höchste Gewicht erhielten. Die kumulative Verteilung erreichte bis zum 10. Tag vor Symptombeginn einen Wert von 84 %, der Median und Modus lagen bei 6 Tagen. Wir konnten bei keinem Fall eine Exposition zur wahrscheinlichen Infektionsquelle ausschließlich außerhalb der üblicherweise verwendeten Inkubationszeit von 2–10 Tagen vor Symptombeginn feststellen. Insgesamt bestätigen unsere Ergebnisse die in der Surveillance verwendete 2- bis 10-tägige Inkubationszeit für Fälle von Legionärskrankheit.

Einleitung

Bei Fällen von Legionärskrankheit können verschiedenste Wasserquellen als Infektionsursache in Frage kommen. Die Mehrheit der Erkrankungen wird als sporadische Einzelfälle im privaten/beruflichen Umfeld erfasst (ambulant erworbene Fälle von Legionärskrankheit). Dabei können sowohl das häusliche Trinkwasser als auch externe, außerhäusliche Wasserquellen wie Schwimmbäder oder Arbeitsplatzexpositionen relevant sein.¹ Aufgrund der Vielzahl an möglichen Infektionsquellen ist es wichtig, relevante Expositionen der Fälle während der Inkubationszeit zu ermitteln. Bei der Surveillance der Legionärskrankheit wird im europäischen Raum dafür eine Inkubationszeit von 2–10 Tagen verwendet.^{2,3} Die Dauer der Inkubationszeit wurde bislang unseres Wissens nur in drei Veröffentlichungen thema-

tisiert.^{4–6} Der Median wurde dabei zweimal mit 6 Tagen^{4,5} und einmal mit 7 Tagen⁶ angegeben sowie der Anteil der Fälle mit einer Inkubationszeit von mehr als 10 Tagen mit 16 %, 7%⁴ und 5%.⁵ Aus Deutschland sind keine Daten zur Dauer der Inkubationszeit bekannt. Eine Berechnung der Inkubationszeit ist nur bei Ausbruchsuntersuchungen oder bei Einzelfällen mit punktuellen Expositionen möglich wie bspw. bei ambulant erworbenen Fällen mit externen, außerhäuslichen Infektionsquellen. Im Rahmen der Berliner LeTriWa-Studie haben wir Fälle mit diesen Eigenschaften hinsichtlich der Inkubationszeit untersucht und präsentieren in diesem Beitrag die ausgewerteten Daten.

Methoden

Die Berliner LeTriWa-Studie wurde in Kooperation mit den Berliner Gesundheitsämtern, einer Auswahl von 13 Berliner Krankenhäusern, dem Umweltbundesamt (UBA) und dem Konsiliarlabor für Legionellen von Dezember 2016 bis Dezember 2020 durchgeführt. Die Beschreibung der Methodik wurde bereits veröffentlicht,¹ hier sollen nur wesentliche Punkte genannt werden.

Bei den ans Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Fällen von Legionärskrankheit wurden zusätzliche Proben der Patientinnen und Patienten im Krankenhaus vom Gesundheitsamt bzw. vom RKI-Studienteam angeregt und zur Typisierung ans Konsiliarlabor für Legionellen geschickt. Ambulant erworbene Fälle konnten prinzipiell in die Studie eingeschlossen werden. Nach Einwilligung in die Studie wurden die Fälle mittels eines ausführlichen Fragebogens zu verschiedensten Expositionen in den Tagen 1–14 vor Symptombeginn befragt, u. a. zu über 30 potenziellen außerhäuslichen Wasserquellen. Dabei erhoben wir auch, an welchen Tagen genau die jeweilige Exposition stattfand. Neben der bei jedem Fall durchgeführten Haushaltsbepro-

bung, wurden – sofern es möglich war – auch alle relevanten außerhäuslichen Wasserquellen beprobt. In den entnommenen Umweltproben (Wasser- und ggf. Biofilmproben) wurde im UBA die Legionellenkonzentration bestimmt und bei positivem Befund wurden die Isolate an das Konsiliarlabor zur Typisierung weitergeleitet. Dadurch war ein Abgleich des beim Fall gewonnenen Stammes und der Umweltstämme möglich. Eine mikrobiologische Evidenz für eine externe, außerhäusliche Infektionsquelle war gegeben bei:

- (1) Identifikation eines Stammes mit monoklonalem Antikörpertyp 3/1 (MAb 3/1-positiver Stamm) in der (externen) Umweltprobe und nur der Nachweis der Serogruppe 1 bei der Patientin/beim Patienten bzw.
- (2) bei Übereinstimmung von Fall- und (externem) Umweltstamm mindestens auf MAb-Typ-Ebene

Bei beiden Bedingungen durfte es zudem keine gleich- oder höherwertige mikrobiologische Evidenz (z. B. auf MAb-Subtyp-Ebene oder Sequenztyp-Übereinstimmung) für eine andere Wasserquelle geben (z. B. häusliches Trinkwasser).

Darüber hinaus konnten wir mithilfe der abgefragten 14-tägigen Expositionsperiode auch gemeinsame Expositionen zwischen einzelnen Fällen feststellen. Häufungen von mindestens 2 Fällen, die innerhalb von zwei Jahren zur selben potenziellen Infektionsquelle exponiert waren, wurden als Cluster definiert und die involvierten Fälle erhielten eine Cluster-Evidenz. In der vorliegenden Auswertung wurden nur ambulant erworbene Fälle berücksichtigt, die sich wahrscheinlich – aufgrund von mikrobiologischer Evidenz bzw. Cluster-Evidenz – über eine externe, außerhäusliche Wasserquelle infiziert hatten.

Insgesamt konnten wir aufgrund von mikrobiologischer Evidenz und/oder Cluster-Evidenz 23 Fälle einer wahrscheinlichen externen, außerhäuslichen Infektionsquelle zuordnen. Von diesen wurden diejenigen ausgeschlossen, bei denen die genauen Expositionstage nicht rekonstruiert werden konnten ($n=4$). Ebenfalls wurden Fälle ausgeschlossen, die an mindestens der Hälfte der Tage der abgefragten 14-tägigen Expositionsperiode (d. h. mindestens 7 Tage) zur Infektionsquelle exponiert waren ($n=8$;

z. B. liegt beim Arbeitsort üblicherweise eine Exposition an 10 Tagen vor). Somit verblieben für die Analyse 11 Fälle, die zwischen 1 und höchstens 6 Tagen gegenüber einer spezifischen Wasserquelle exponiert gewesen waren (s. [Tab. 1](#)). Eine Einschränkung der Fälle auf diejenigen mit höchstens 4 Expositionstagen ergab ähnliche Ergebnisse.

Zum Vergleich der Fälle mit nur einem Expositionstag und Fällen mit mehreren Expositionstagen wurden die einzelnen Expositionstage eines jeden Falles gewichtet, wobei das „Gesamtgewicht“ aller Expositionstage zusammengenommen für jeden Fall immer 6 betrug. War ein Fall z. B. nur an einem einzigen Tag zur Infektionsquelle exponiert, über die er sich wahrscheinlich angesteckt hatte, erhielt dieser Tag für die Berechnung der Inkubationszeit ein Gewicht von 6. Gab es 3 Tage mit Exposition, so erhielten diese 3 Tage jeweils ein Gewicht von 2, usw. Die Gewichte aller Fälle wurden über alle Expositionstage von Tag 1 bis Tag 14 vor Symptombeginn jeweils addiert und als relative Anteile angegeben.

Ergebnisse

Die Anzahl der Expositionstage zur wahrscheinlichen Infektionsquelle innerhalb der abgefragten 14-tägigen Expositionsperiode variierte bei den 11 Fällen zwischen 1 und 6 Tagen. [Tabelle 1](#) zeigt die Verteilung der Expositionstage vor Symptombeginn für die abgefragte 14-tägige Expositionsperiode sowie für die üblicherweise verwendete Inkubationszeit pro Fall (sortiert nach Anzahl der Expositionstage; für jeden Expositionstag eines Falles wurde das „Gewicht“ eingetragen). Es gab insgesamt 3 Fälle, die in den 14 Tagen vor Symptombeginn an nur einem Tag zur wahrscheinlichen Infektionsquelle exponiert waren. Wird nur die Zeit der 2–10 Tage vor Symptombeginn betrachtet, so hatte etwas mehr als die Hälfte der Fälle (55%, $n=6$) einen einzigen Expositionstag. Dieser war bei den 6 Fällen dreimal an Tag 6 und jeweils einmal an Tag 7, Tag 8 und Tag 9.

In [Abbildung 1](#) wurde die Häufigkeitsverteilung der gewichteten Expositionstage vor Symptombeginn aus [Tabelle 1](#) grafisch dargestellt (Inkubationszeitverteilung; Mehrfachnennung möglich). Es ist zu erkennen, dass der Modus (d. h. der am häufigsten genannte Expositionstag) und Median bei 6 Tagen

| Fall-Nr. | Bei LeTriWa abgefragte Expositionsperiode (1–14 Tage vor SB) | | | | | | | | | | | | | | Anzahl Expositionstage | |
|--|---|-----|---|-----|-----|-----|-----|---|-----|----|-----|-----|-----|----|------------------------|---------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 2–10 Tage vor SB | 1–14 Tage vor SB |
| 1 | | | | | | 6 | | | | | | | | | 1 | 1 |
| 2 | | | | | | 6 | | | | | | | | | 1 | 1 |
| 3 | | | | | | | | 6 | | | | | | | 1 | 1 |
| 4 | | | | | | 3 | | | | | | 3 | | | 1 | 2 |
| 5 | 3 | | | | | | | 3 | | | | | | | 1 | 2 |
| 6 | | | | | | | 3 | | | | | | 3 | | 1 | 2 |
| 7 | | | | 1,5 | | 1,5 | | | | | 1,5 | | 1,5 | | 2 | 4 |
| 8 | | | | 2 | 2 | 2 | | | | | | | | | 3 | 3 |
| 9 | | 1,5 | | | 1,5 | | | | 1,5 | | | 1,5 | | | 3 | 4 |
| 10 | 1,2 | 1,2 | | | 1,2 | 1,2 | 1,2 | | | | | | | | 4 | 5 |
| 11 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | | | | | 5 | 6 |
| übliche verwendete Inkubationszeit (2–10 Tage vor SB) | | | | | | | | | | | | | | | | |

Tab. 1 | Verteilung und Anzahl der Expositionstage von Fällen mit Evidenz zu einer externen, außerhäuslichen Infektionsquelle innerhalb der abgefragten 14-tägigen Expositionsperiode vor Symptombeginn (SB) pro Fall. Für jeden Fall wurden die gewichteten Expositionstage eingetragen, z. B. hatte Fall Nr. 1 nur einen Expositionstag an Tag 6, sodass dieser Tag ein Gewicht von 6 erhielt, während z. B. Fall Nr. 4 insgesamt 2 Expositionstage an Tag 6 und 13 hatte und somit beide Tage ein Gewicht von jeweils 3 erhielten. Bei jedem Fall ergibt die Summe der gewichteten Expositionstage ein „Gesamtwert“ von 6. Zudem ist die 2- bis 10-tägige Inkubationszeit, die üblicherweise im Rahmen der Amtsermittlungen abgefragt wird, eingerahmt.

liegen. Rund zwei Drittel (7 von 11) der Fälle war an Tag 6 vor Symptombeginn zur wahrscheinlichen Infektionsquelle exponiert. Die kumulative Verteilung der Inkubationszeit erreicht bis zum 10. Tag vor Symptombeginn einen Wert von 84 %, 16 % der Inkubationszeitverteilung liegen zwischen Tag 11 und 14. Insgesamt gab es 7 Fälle mit Expositionen zur wahrscheinlichen Infektionsquelle außerhalb der 2–10 Tage (also an Tag 1 oder Tag 11–14) bzw. gab es bei 4 Fällen Expositionen nach 10 Tagen, jedoch waren diese Fälle auch innerhalb der üblicherweise verwendeten Inkubationszeit zur wahrscheinlichen Infektionsquelle exponiert (s. Tab. 1). So konnten wir bei keinem der 11 Fälle eine Exposition zur wahrscheinlichen Infektionsquelle ausschließlich außerhalb der sonst abgefragten Inkubationszeit, also an Tag 1 oder an Tag 11 bis 14 vor Symptombeginn, feststellen.

Diskussion

Die Ergebnisse der LeTriWa-Studie unterstützen die Annahme der Inkubationszeit und das derzeitige Vorgehen, beim Auftreten von Fällen der Legionärskrankheit mögliche Infektionsquellen innerhalb der

2 bis 10 Tage vor Symptombeginn zu ermitteln. Auch die Ergebnisse zur medianen Inkubationszeit von 6 Tagen stimmen gut mit anderen internationalen Veröffentlichungen überein.^{4,5} Wir konnten zwar auch Expositionen außerhalb der üblicherweise verwendeten Inkubationszeit feststellen, jedoch gab es keinen Fall, der ausschließlich an diesen Tagen zur wahrscheinlichen Infektionsquelle exponiert war.

Eine weitere Beobachtung war, dass etwa die Hälfte der Fälle innerhalb der 2- bis 10-tägigen Inkubationszeit nur einen einzigen Expositionstag hatte. Für die Ermittlung der Expositionsorte bei Fällen von Legionärskrankheit bedeutet dies, dass diese möglichst vollständig abgefragt werden sollten, auch wenn sie scheinbar flüchtig bzw. kurzzeitig waren. Bei externen, außerhäuslichen Wasserquellen konnten vor allem Expositionen am Arbeitsplatz – darunter auch Expositionen nur zu Wasserhähnen – oder zu Duschen im Schwimmbad als wahrscheinliche Infektionsquelle identifiziert werden.¹

Als Hilfestellung für die Eruiierung von potenziellen Infektionsquellen könnte z. B. der Standarderhe-

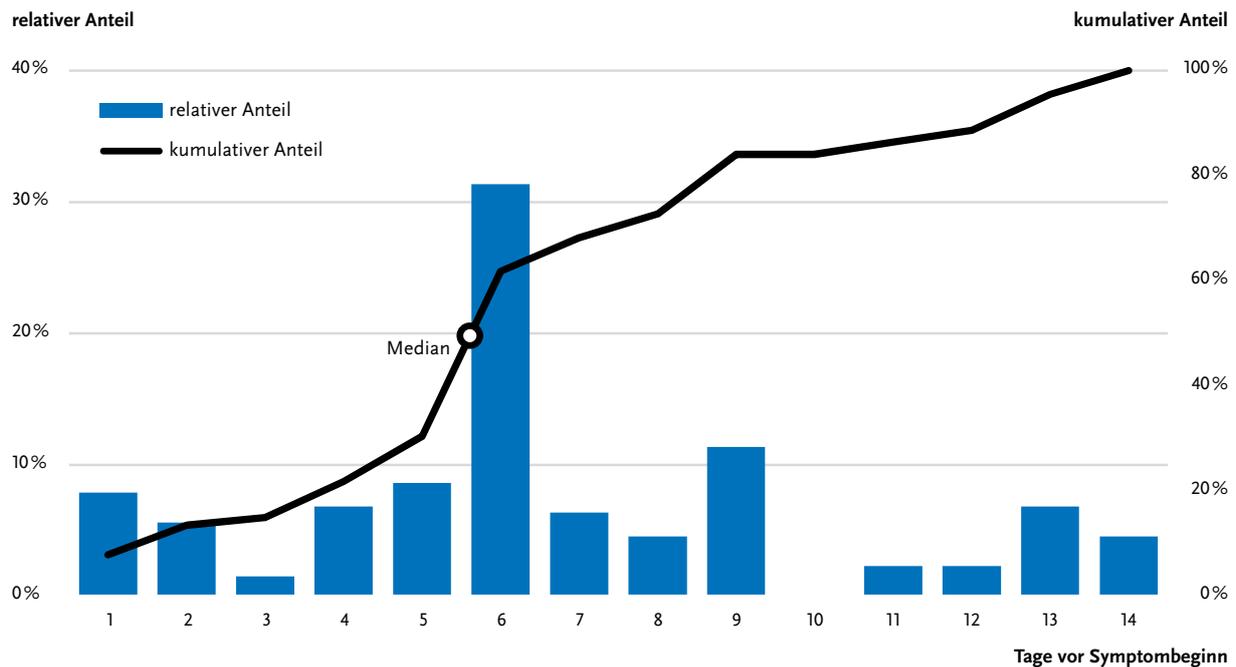


Abb. 1 | Gewichtete Verteilung der Expositionstage (Inkubationszeitverteilung) innerhalb der abgefragten 14-tägigen Expositionsperiode vor Symptombeginn als relativer (Balken) und kumulativer Anteil (Linie). (Anzahl Fälle = 11; Mehrfachnennung möglich).

bungsbogen für Fälle von Legionärskrankheit genutzt werden.⁷ Im Rahmen der LeTriWa-Studie hatte es sich bei der Abfrage der Expositionen als hilfreich herausgestellt, den Zeitraum tagesweise mit der Fallperson durchzugehen, z. B. auch unter Verwendung deren Kalenders. Zudem sollten die Expositionsorte nach Möglichkeit vollständig beprobt und typisiert werden, um die wahrscheinlich ursächliche Infektionsquelle bei aufgetretenen Fällen identifizieren zu können. Für die Identifikation sollte ein Abgleich von Fall- und Umweltstamm angestrebt werden. Daher sollten neben dem überwiegend angewendeten Antigen-Nachweis aus dem Urin auch zusätzliche Proben der Patientinnen und Patienten – im besten Fall eine tiefe Atemwegsprobe – genommen und typisiert werden. Diese ist bei beatmeten Patientinnen und Patienten am besten eine Probe aus der bronchoalveolären Lavage, oder bei nicht beatmeten Personen eine tiefe Sputumprobe.

Eine Limitation der vorliegenden Auswertung ist, dass in der LeTriWa-Studie zwar schon ein größeres Zeitfenster von 14 Tagen vor Symptombeginn abgefragt wurde, jedoch bei einem größeren Ausbruch im Rahmen einer Blumenausstellung in den Nie-

derlanden sogar eine Inkubationszeit von bis zu 19 Tagen festgestellt werden konnte.⁶ Für einzelne Fälle in Ausbrüchen wurde auch schon über Inkubationszeiten von bis zu 26 Tagen berichtet.⁸ Daher ist es theoretisch möglich, dass uns relevante Expositionen zu einem Zeitpunkt nach den erfragten 14 Tagen entgangen sind.

Die vorliegenden Ergebnisse zur Berechnung der Inkubationszeit basieren zwar auf Daten zu ambulant erworbenen Fällen von Legionärskrankheit, allerdings sehen wir keinen Grund, warum sich diese Ergebnisse nicht auch auf alle Fälle von Legionärskrankheit verallgemeinern lassen sollten.

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 Nov 1;15 (11 November).
- 2 Robert Koch-Institut. RKI Ratgeber Legionellose. Stand: 05.09.2019. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Legionellose.html, abgerufen am: 05.10.2021
- 3 European Centre for Disease Prevention and Control. European Legionnaires' Disease Surveillance Network (ELDSNet) – Operating procedures for the surveillance of travel-associated Legionnaires' disease in the EU/EEA. Stockholm: ECDC. 2017. Verfügbar unter: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ELDSNET_2017-revised_guidelines_2017-web.pdf, abgerufen am: 05.10.2021
- 4 Greig JE, Carnie JA, Tallis GF, Ryan NJ, Tan AG, Gordon I, et al. An outbreak of Legionnaires' disease at the Melbourne Aquarium, April 2000: Investigation and case-control studies. Med J Aust. 2004;180(11):566–72.
- 5 Sasaki T, Matsumoto N, Nakao H, Katoh T, Fukuda Y, Nakazato M, et al. An outbreak of Legionnaires' disease associated with a circulating bathwater system at a public bathhouse. I: A clinical analysis. J Infect Chemother. 2008;14(2):117–22.
- 6 Den Boer JW, Yzerman EPF, Schellekens J, Lettinga KD, Boshuizen HC, Van Steenberghe JE, et al. A Large Outbreak of Legionnaires' Disease at a Flower Show, the Netherlands, 1999. Emerg Infect Dis. 2002 Jan;8(1):37–43.
- 7 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: 05.10.2021
- 8 Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, et al. Legionnaires' Disease: Description of an Epidemic of Pneumonia. N Engl J Med. 1977 Dec;297(22):1189–97.

Autorinnen und Autoren

Ann-Sophie Lehfeld | Dr. Bonita Brodhun |
Prof. Dr. Walter Haas | Dr. Udo Buchholz |

Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie,
FG36 Respiratorisch übertragbare Erkrankungen

Korrespondenz: LehfeldA@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Lehfeld A-S, Brodhun B, Haas W, Buchholz U:
Treten Fälle von Legionärskrankheit auch außerhalb
der 2- bis 10-tägigen Inkubationszeit auf? Ergebnisse
der LeTriWa-Studie

Epid Bull 2021;45:3-7 | DOI 10.25646/9262

Interessenkonflikt

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

Danksagung

Unser Dank gilt den Berliner Gesundheitsämtern und
den kooperierenden Berliner Krankenhäusern, die
durch ihre Unterstützung maßgeblich zur Durchfüh-
rung der LeTriWa-Studie beigetragen haben. Weiterhin
möchten wir uns bei den an der Studie teilnehmenden
Patientinnen und Patienten für Ihre Zeit und Mithilfe
bedanken.

Finanzielle Unterstützung

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