

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung

Probenmaterial	Pulmonale und extrapulmonale Proben (s. Tabelle)				
Probentransport	Standardtransport; Ausnahme: Vollblut für Quantiferon-Test, unverzüglicher Transport bei Raumtemperatur				
Methode	Mikroskopie, Kultur, PCR, Identifizierung, Resistenzbestimmung, Quantiferon-Test				
	EBM		GOÄ	1-fach	1,15-fach
Mikroskopie	32177*	€ 5,00	4515	€ 9,33	€ 10,73
Kultur	32747*	€ 34,90	4540/4585	€ 43,71	€ 50,27
TB-PCR	32830*/32859	€ 20,50	4780/4783/4785	€ 99,09	€ 113,95
NTM-PCR	32765	€ 34,50	4780/4783/4785	€ 128,24	€ 147,48
Identifizierung	32765	€ 34,50	4780/4783/4785	€ 99,09	€ 113,95
Resistenzbestimmung	32770	€ 39,50	4614	€ 58,28	€ 67,02
Quantiferon-Test	32670	€ 58,00	A3767	€ 78,69	€ 90,49

*Ausnahmekennziffer 32006: Erkrankungen oder Verdacht auf Erkrankungen, bei denen eine gesetzliche Meldepflicht besteht, oder Mukoviszidose

Tuberkulose/Mykobakteriose

Ätiologie

Tuberkulose (TB) bzw. Mykobakteriosen sind chronische, granulomatöse Infektionskrankheiten, die durch Mykobakterien hervorgerufen werden. Die medizinisch bedeutsamsten Erkrankungen sind die TB, die durch Mykobakterien des TB-Komplexes verursacht wird, und Lepra, die durch *Mycobacterium leprae* verursacht wird. Aus der großen Gruppe der nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM; früher auch als atypische Mykobakterien oder MOTT „Mycobacteria other than tuberculosis“ bezeichnet) können einzelne Spezies definierte Krankheitsbilder (Mykobakteriosen), vor allem bei immunsupprimierten Patienten, verursachen.

Erreger

Die medizinisch wichtigsten Mykobakterien sind die TB-Bakterien, die auch als Mykobakterien des TB-Komplexes oder *Mycobacterium tuberculosis*-Komplex bezeichnet werden. Die wichtigsten Spezies und Subspezies umfassen: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis ssp. bovis* (Synonym *M. bovis*), *M. bovis ssp. caprae* (Synonym *M. caprae*), BCG (Bacille Calmette-Guérin), *M. microti*, *M. pinnipedii*.

M. tuberculosis ist die weltweit häufigste und wichtigste Spezies, deren natürlicher Wirt, wie auch bei *M. africanum*, der Mensch ist. Die anderen Spezies sind vorwiegend tierpathogen, können von Tieren aber auch auf den Menschen übertragen werden. BCG ist der Impfstamm und zählt damit nicht zu den Erregern der TB. Der Stamm wird z.T. zur Immuntherapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms eingesetzt.

NTM werden alle anderen Mykobakterien benannt, die nicht *M. tuberculosis*-Komplex oder *M. leprae* sind. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Informationsschrift waren mind. 163 verschiedene NTM-Spezies, z.T. mit mehreren Subspezies, valide beschrieben (<http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>).

Epidemiologie

Weltweit schätzt die WHO mehr als 9 Millionen TB-Erkrankte und 1,5 Millionen, die daran versterben. Zwar ist die Inzidenz inzwischen weltweit langsam abnehmend, die Anzahl an Patienten mit antibiotikaresistenter Form, vor allem der MDR-TB (MDR = „multi drug resistant“, resistent gegen mindestens Isoniazid [INH] und Rifampicin [RMP]) ist jedoch unverändert



hoch (Schätzungen gehen von einer halben Million Menschen aus).

In Deutschland wird seit 2013 ein Anstieg der gemeldeten TB-Fälle gegenüber dem jeweiligen Vorjahr beobachtet.

Klinik

Die TB wird durch Inhalation von keimbelasteten Aerosolen übertragen. Die Lunge ist das primäre infizierte Organ und in etwa 80% der Erkrankten manifestiert sich die TB als eine Erkrankung der Lunge. Es gibt wenig charakteristische Anzeichen; wichtigste Symptome sind lang anhaltender Husten, Gewichtsabnahme, Nachtschweiß, leichtes Fieber und Einschränkungen des Allgemeinbefindens.

Durch eine hämatogene Aussaat und eine oft späte Reaktivierung können viele Jahre nach der Primärinfektion andere Organe ebenfalls betroffen sein, wie z.B. Lymphknoten, Knochen/Wirbelsäule, Urogenitalsystem, Haut oder ZNS/Meningen mit einer entsprechenden organspezifischen Symptomatik. Miliartuberkulose und tuberkulöse Meningitis sind schwerwiegende Komplikationen der Generalisierung mit einer hohen Morbidität und Mortalität, wobei von der *Meningitis tuberculosa* vor allem Kleinkinder betroffen sind.

Als latente TB-Infektion (LTBI) wird der Zustand bezeichnet, der durch eine persistierende Immunantwort auf *M. tuberculosis* ohne jegliche klinische Erkrankungsmanifestation gekennzeichnet ist. Latent infizierte Menschen haben ein lebenslanges Risiko, an aktiver TB zu erkranken, besonders in Situationen einer eingeschränkten Immunabwehr.

Autoren:
PD Dr. Elvira Richter, Labor Limbach Heidelberg, Limbach Gruppe

Literatur:

- WHO, Global tuberculosis report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22.
- Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2014, Robert Koch-Institut, Berlin 2015; <http://www.rki.de/tuberkulose>.
- Schönfeld N, Haas W, Richter E et al.: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie nichttuberkulöser Mykobakteriosen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). Pneumologie 2013; 67(11): 605–33.
- Schaberg T, Bauer T, Castell S et al.: Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Pneumologie 2012, Mar; 66(3): 133–71. Erratum in: Pneumologie 2012; 66(3): e.
- MIQ 5: Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik – Tuberkulose/Mykobakteriose. Hrsg. von: Podbielski A, Herrmann M, Kniehl E et al.; Autoren: Richter E, Beer J, Diel R et al.; 2. Auflage, Urban & Fischer/Elsevier, 2010.

Stand: April/2018

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Gabriela Sitaru
Fachbereich Mikrobiologie
E-Mail: g.sitaru@mvz-clotten.de
Telefon: +49 761 31905-303

Herausgeber: © Limbach Gruppe SE – 04/2018_V1

Mykobakterien durch NTM

NTM sind, anders als TB-Bakterien oder *M. leprae*, opportunistische Erreger, die nur unter bestimmten Bedingungen zu Erkrankungen führen. Die Vielzahl der NTM-Spezies bedingt eine Vielzahl von Erkrankungsformen, die sich vorwiegend als pulmonale, Haut- und Weichteil- und zervikale Lymphknoteninfektionen darstellen. Das Schwimmbadgranulom ist eine Haut-, Weichteil- und Lymphknoteninfektion, verursacht durch *M. marinum*, die durch infizierte Fische aus Aquarien übertragen werden. Die zervikale Lymphadenitis bei Kleinkindern unter dem fünften Lebensjahr ist eine lokale Infektion, ohne offensichtliche Prädispositionen, bei der vorwiegend *M. avium* das infektiöse Agens ist.

Labordiagnostik

Die Verdachtsdiagnose Tuberkulose/Mykobakteriose kann nur durch den mikroskopischen, kulturellen oder molekularbiologischen Erregernachweis bestätigt werden.

Durch die mikroskopische Untersuchung können sehr schnell die hochinfektiösen Patienten erkannt werden. Die Dauer der Isolierung wie auch der Umfang der Umgebungsuntersuchung orientieren sich am mikroskopischen Ergebnis der Sputumuntersuchung. Die mikroskopische Untersuchung hat aber eine deutlich geringere Sensitivität als die Kultur (20–80%), man kann nicht zwischen TB-Bakterien und NTM sowie zwischen lebenden und toten Bakterien unterscheiden.

Der kulturelle Nachweis von Mykobakterien ist immer noch der diagnostische „Goldstandard“. Wachstum von TB-Bakterien in einer Kultur beweist das Vorliegen einer TB. Die Wachstumszeit von TB-Bakterien in den modernen Flüssigkulturen beträgt in der Regel 1 bis 3 Wochen, so dass positive Befunde in dieser Zeit zu erwarten sind. Nur für negative Ergebnisse muss die Gesamtkultivierungszeit von 8 Wochen abgewartet werden.

Mit molekularbiologischen Verfahren (PCR) kann sehr schnell der Nachweis von TB-Bakterien im Untersuchungsmaterial durchgeführt werden. Die Sensitivität ist höher als bei der Mikroskopie. Bei manchen Verfahren ist zudem noch die gleichzeitige Analyse der Antibiotikaresistenz (z. B. gegen Rifampicin) möglich. Ein negatives PCR-Ergebnis aus einem mikroskopisch negativen Material schließt eine TB jedoch nicht aus.

Für den molekularbiologischen Nachweis von NTM im Untersuchungsmaterial gibt es wenig kommerziell erhältliche und damit evaluierte Verfahren. Die klinische Relevanz eines DNA-Nachweises von NTM ohne positive Kultur ist unklar.

Nach § 7 IfSG ist namentlich zu melden: der direkte oder indirekte Nachweis von

- *Mycobacterium leprae*,
- *Mycobacterium tuberculosis/africanum*, *Mycobacterium bovis*; Meldepflicht für den direkten Erregernachweis sowie nachfolgend für das Ergebnis der Resistenzbestimmung; vorab auch für den Nachweis säurefester Stäbchen im Sputum

Bei Wachstum von säurefesten Stäbchen in der Kultur wird eine Identifizierung bis auf Speziesebene durchgeführt, durch die TB-Bakterien erkannt bzw. ausgeschlossen werden. Bei allen TB-Erstisolaten muss eine Resistenzbestimmung der Erstrangmedikamente durchgeführt werden. Bei Vorliegen von Resistenzen oder bei Medikamenten-Unverträglichkeiten werden Reserve-Antibiotika getestet. Molekularbiologische Verfahren ermöglichen eine schnelle Überprüfung möglicher resistenzvermittelnder Mutationen für die wichtigsten Antibiotika (INH, RMP, Fluorchinolone, injizierbare Antibiotika).

Immunologischer Nachweis

Ein indirekter Beleg der latenten Infektion ist der Nachweis aktivierter Immunzellen durch den Tuberkulin-Hauttest oder durch Interferon-Gamma-Release-Assays (IGRA).

Der Tuberkulin-Hauttest, der intrakutan appliziert und nach 3 Tagen abgelesen wird, reagiert positiv auch bei BCG-Geimpften. Die IGRAs zeigen keine Kreuzreaktion nach einer vorherigen Immunisierung mit BCG, können aber ggf. bei Infektionen mit *M. kansasii*, *M. szulgai* und *M. marinum* positiv werden. Mit allen Verfahren kann nicht zwischen einer latenten und aktiven Infektion unterschieden werden.

Die Indikationen für einen IGRA sind

- die gezielte Testung nach Kontakt mit einem TB-Erkrankten,
- die arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung und
- die Abklärung der latenten TB-Infektion vor einer immunsuppressiven Therapie.

Unter sehr eingeschränkten Bedingungen kann der IGRA auch zum Nachweis einer aktiven TB beitragen, aber nicht die klinische und mikrobiologische Diagnostik ersetzen. Aufgrund der Sensitivität der Verfahren sind diese nicht zum Ausschluss einer TB geeignet.

Präanalytik

Proben für Untersuchung auf die aktive Erkrankung

Bei noch nicht gesicherter Diagnose und einfacher Probengewinnung sind mindestens 3 Proben an 3 verschiedenen Tagen für Mikroskopie, Kultur und molekularbiologische Diagnostik zu entnehmen. In diagnostisch besonders schwierigen Fällen kann eine größere Anzahl von Proben angezeigt sein.

Nachweis einer latenten Infektion

Zum Nachweis der latenten TB dient der Interferon-Gamma-Release Assay (IGRA), der als QuantiFERON-TB-Gold-Test verfügbar ist. Dazu wird venöses Blut direkt in spezielle Untersuchungsröhrchen entnommen. Die Blutproben müssen durch sofortiges 10-maliges

Umschwenken die Wände der Röhrchen benetzen, um die an den Wänden befindlichen Antigene im Blut zu verteilen. Danach müssen die Röhrchen 16 bis 24 Stunden bei 37 °C inkubieren. Können die Proben nicht sofort inkubiert werden, dürfen sie ausschließlich bei Raumtemperatur gelagert und transportiert werden und müssen nach spätestens 16 Stunden in den Inkubator überführt werden.

Nach der Inkubation und einer Zentrifugation wird die freigesetzte Menge Interferon-Gamma im Plasma bestimmt. Positiv wird ein Test bewertet, wenn die freigesetzte Menge Interferon-Gamma, abzüglich des Wertes der Leerkontrolle, einen vorgegebenen Schwellenwert überschreitet.

Tabelle: Übersicht über geeignete Untersuchungsmaterialien für die Mykobakterien-Diagnostik

Untersuchungsmaterial	Menge	Besondere Hinweise
Sputum	2–5 ml	Erstes Morgensputum durch Abhusten aus tiefen Atemwegen
Bronchialsekret	2–5 ml	Bronchoskopisch gewinnen
BAL	20–30 ml	Keine Zusätze; gesondert für TB-Diagnostik auffangen
Geschützte Bürste/Bronchosk. gew. Biopsie		Ca. 0,5 ml sterile physiologische NaCl-Lösung zufügen
Magennüchternsekret/ Magenspülwasser	2–5 ml/ 20–30 ml	V.a. bei kleinen Kindern einsetzen; muss mit Phosphatpuffer neutralisiert werden (Röhrchen über das Labor erhältlich)
Urin	mind. 30 ml	Morgenerin nach Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr ü.N., kein Mittelstrahlurin
Sperma, Prostatasekret		In sterilem Gefäß auffangen, ohne Zusatz versenden
Stuhl	1–2 g	Endoskopisch gewonnene Biopsien sind bei V.a. Darm-TB vorzuziehen
Menstrualblut		Gynäkologisch gewinnen, 1:2 mit sterilem Wasser versetzen
Blut (Citrat- oder Heparin)	5–10 ml	Nur sinnvoll bei Patienten mit zellulärem Immundefekt
Knochenmark		Wie Blut zu behandeln (Citrat/Heparinzusatz)
Abstrichtupfer/Wundmaterial		Abstrichtupfer sind im Regelfall nicht geeignet, besser Punktionen, Biopsien etc. einsetzen. Falls keine Alternativen möglich sind, Tupfer in ein Gefäß mit 1–2 ml physiologischer NaCl-Lösung geben.
Gewebe, Biopsien		So viel Material wie möglich gewinnen; mit Zusatz von steriler, physiologischer NaCl-Lösung (kein Formalin)
Punktionen, Aspiarte, Exsudate		Liquor, nativ, nicht in BK-Flaschen (!); möglichst 3–5 ml; andere Körperflüssigkeiten (Pleuraexsudat, Perikardflüssigkeit, Synovialflüssigkeit, Abszesspunktat); ebenfalls nativ; möglichst 30–50 ml