

MZLA aktuell. 01/19

Der Rundbrief des Medizinischen Zentrallabors Altenburg

LABORDIAGNOSTIK DER TUBERKULOSE

FOKUS_Interferon-Gamma-Freisetzungssassay (IGRA)

Etwa ein Drittel der Weltbevölkerung soll mit Tuberkulose infiziert sein¹. Quantiferon[®] ist ein indirekter Bluttest auf Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis*. Bluteigene Lymphozyten werden in mit Oberflächenantigenen von Tuberkulose-Bakterien beschichteten Röhrchen zur Bildung von Interferon (IFN)- γ angeregt (IGRA). Anhand der Reaktion können eine aktive oder latente Tuberkulose-Infektion nachgewiesen werden.

TEXT DR. MED. CLAUDIUS HELMSCHRODT

Tuberkulose ist eine übertragbare Krankheit, die durch eine Infektion mit Organismen des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes (MTB-Komplex) verursacht wird.

Der rückläufige Trend der Inzidenz in Deutschland hat sich seit 2009 verlangsamt. Ein Tuberkuloseausbruch trat 2017/2018 an einer Dresdner Schule auf²: Typische Symptome wurden in einigen Fällen verneint oder aufgrund sehr geringer Ausprägung nicht als krankheitsrelevant wahrgenommen. Bei 1.500 Personen erfolgten über 3.000 Blutentnahmen für einen IGRA, wie den Quantiferon[®]. Es wurden 120 latente tuberkulöse Infektionen und bakteriologisch sechs aktive Tuberkulosen entdeckt. Aktuell sind Schulen in Chemnitz und Baden-Württemberg betroffen.

ABLAUF DES QUANTIFERON[®]-TESTS

In Arztpraxen oder im Krankenhaus entnommenes Lithium-Heparin-Vollblut wird im Labor in vier Röhrchen überführt und 24h bebrütet: Ein Röhrchen dient als Negativkontrolle. Die Röhrchen TB1 und TB2 sind mit den MTB-Komplex assoziierten Antigenen ESAT-6 und CFP-10 beschichtet und induzieren in MTB-spezifischen CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen eine IFN- γ -Freisetzung. Im Mitogen-Röhrchen werden alle vorhandenen immun-kompetenten Lymphozyten durch unspezifische Aktivatoren stimuliert.

BEURTEILUNG

Negatives Testergebnis:

Bleibt nach TB-Antigenkontakt (TB1 & TB2)

eine IFN- γ -Produktion aus, so liegen keine TB-reaktiven T-Lymphozyten vor und es gibt keinen Hinweis auf eine Infektion mit *M. tuberculosis*.

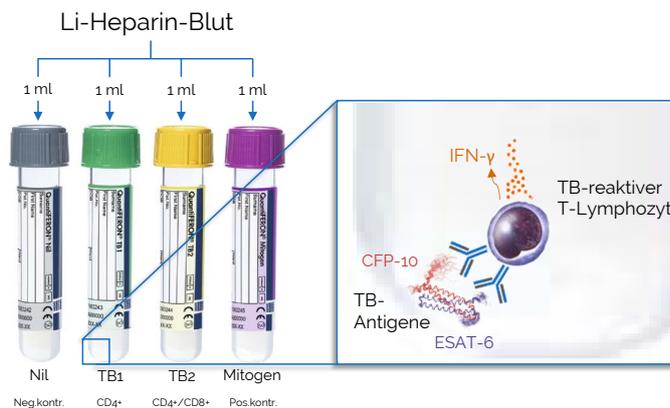
Positives Testergebnis:

Ein positives Testergebnis weist auf eine frühere Infektion mit *M. tuberculosis* hin. Eine Unterscheidung zwischen der häufigeren latenten oder der selteneren aktiven Tuberkulose ist mit einem IGRA-Test jedoch nicht möglich. Ob jemand mit einer latenten Infektion eine aktive Tuberkulose entwickeln wird, kann mit dem Test auch nicht vorhergesagt werden. Ein positives Ergebnis im IGRA sollte

durch weitere medizinische und diagnostische Untersuchungen abgeklärt werden, um zu bestimmen, ob eine aktive Tuberkulose-Erkrankung vorliegt (z. B. durch Abstrich und Kultur, Röntgen-Thorax).

Unschlüssiges Testergebnis:

Unschlüssige Ergebnisse können bei Immunsuppression, massiver Lymphopenie oder einer verlängerten Frist zwischen Blutentnahme und Eingang im Labor von über 12 Stunden auftreten: Oft ist dann keine Immunantwort der T-Zellen zu messen, so dass der Test nicht aussagekräftig hinsichtlich des Vorliegens einer *M. tuberculosis*-Infektion ist.



	Nil	TB1	TB2	Mitogen
	Neg.kontr.	CD4 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	Pos.kontr.
Negatives Testergebnis:	-	-	-	+
Positives Testergebnis:	-	+	+	+
Unschlüssiges Testergebnis:	-	-	-	-

Testablauf des Quantiferon[®]-Tests: Blut aus Lithium-Heparin-Röhrchen wird in mit TB-Antigenen beschichteten Röhrchen inkubiert und die IFN- γ -Antwort quantifiziert. Zwei weitere Röhrchen dienen als Positiv- und Negativkontrolle^{3,4}.

MZLA Versorgungszentrum GmbH

Am Waldessaum 8
04600 Altenburg

Telefon: 03447 - 5688 10
Telefax: 03447 - 5688 20

E - Mail: labor@mzla.de
Web: www.mzla.de



EINSCHRÄNKUNGEN DES VERFAHRENS

Die Entwicklung der zellulären Immunreaktion auf eine Tuberkuloseinfektion benötigt etwa 2 Monate. Nach Infektion wird der IGRA erst nach dieser Zeit positiv.

Zwar kommen ESAT-6 und CFP-10 nicht in den BCG-Stämmen oder den meisten bekannten nicht-tuberkulösen Mykobakterien vor, ein positives Ergebnis im Quantiferon®-Test könnte aber theoretisch auf eine Infektion mit *M. kansasii*, *M. szulgai* oder *M. marinum* zurückzuführen sein. Deshalb werden immer weiterführende Testmethoden durchgeführt, um die Mykobakterienspezies zu identifizieren.

Eine anamnestiche BCG-Impfung ruft kein positives Ergebnis im QuantiFERON® hervor.

WEITERE DIAGNOSTISCHE VERFAHREN ZUM NACHWEIS VON TUBERKULOSEBAKTERIEN

Als alleinige Untersuchung ist der IGRA Quantiferon® nicht geeignet, eine Tuberkulose sicher zu beweisen oder auszuschließen. Die Diagnose einer Tuberkulose wird durch den Nachweis der Erreger mit mikroskopischen, kulturellen oder molekularbiologischen Verfahren sichergestellt⁵.

Mikroskopie

Die mikroskopische Untersuchung des Sputums kommt bei Tuberkuloseverdacht im Rahmen der Erstuntersuchung immer zur Anwendung. Durch sie können sehr schnell die hochinfektiösen (da mikroskopisch posi-

ven) Patienten erkannt werden. Als Methoden stehen die lichtmikroskopische Ziehl-Neelsen-Färbung und die fluoreszenzmikroskopische Auramin-Färbung zur Verfügung. Es kann jedoch nicht zwischen vermehrungsfähigen und -unfähigen oder nichttuberkulösen (NTM) und tuberkulösen Mykobakterien (MTB-Komplex) unterschieden werden.

Kultur

Die kulturelle Untersuchung ist der „Goldstandard“ des Erregernachweises und wird mit Hilfe einer Flüssig- (MGIT) und zweier Festkulturen (Löwenstein-Jensen- & Stonebrink-Schrägagar) durchgeführt. Wachstum von Tuberkulosebakterien in einer Kultur beweist das Vorliegen einer Tuberkulose. Kulturell positive Proben versenden wir in das Nationale Referenzzentrum für Mykobakterien in Borstel bei Hamburg zur weiteren Speziesidentifizierung und Resistenztestung.

Molekularbiologische Nachweismethoden

Bei mikroskopisch positiven Patienten kann mittels PCR nachgewiesen werden, ob tuberkulöse oder nichttuberkulöse Mykobakterien vorliegen. Eine negative PCR aus einem mikroskopisch positiven Untersuchungsmaterial weist somit auf eine Infektion mit NTM hin. Bei mikroskopisch negativen Proben ist die diagnostische Sensitivität geringer.

Wir beraten Sie gerne unter 03447-5688-25.

GLOSSAR

BCG-Stämme: Bacillus-Calmette-Guérin, attenuiertes Bakterium, das als Lebendimpfstoff gegen Tuberkulose verwendet und nicht zu den pathogenen Erregern der Tuberkulose gerechnet wird.

CFP-10: 10 kDa culture filtrate antigen, 10 kDa Kulturfiltratantigen, Peptidantigen, das Mykobakterienproteine simuliert.

ESAT-6: 6 kDa early secretory antigenic target, 6 kDa frühsekretorisches Zielantigen, Peptidantigen, das Mykobakterienproteine simuliert.

IGRA: interferon-gamma release assay, Interferon-gamma Freisetzungstest, z. B. Quantiferon®

IFN-γ: Interferon gamma

MTB: *Mycobacterium tuberculosis*

MTB-Komplex: Tuberkulose-auslösende Mykobakterien: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedi*

NTM: Nicht-tuberkulöse Mykobakterien, syn. MOTT (Mycobacteria other than tuberculosis)

PCR: Polymerase-Kettenreaktion

Quantiferon®-Test: ein IGRA

TB: Tuberkulose

QUELLEN

¹ RKI: Ratgeber Tuberkulose

² RKI: Epidemiologische Bulletin Nr. 11/12

³ QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) ELISA Packungsbeilage 03/2018

⁴ Renshaw et al. (2005) The EMBO Journal: Solution structure of the CFP-10 ESAT-6 complex

⁵ Schaberg et al. (2017) S2k-Leitlinie: Tuberkulose im Erwachsenenalter

⁶ Diel et al. (2009) Pneumologie

„ Vor Therapie mit Immunsuppressiva sollte an eine latente Tuberkulose gedacht werden, da es zu einer miliären Aussaat kommen kann⁶ (siehe auch Kasuistik in *Der Internist* Ausgabe 07/2019)

INDIKATIONEN FÜR DEN IGRA-TEST (QUANTIFERON®)

- Nachweis einer Infektion mit *M. tuberculosis*-Komplex
- Umgebungsuntersuchungen von Patienten mit aktiver Tuberkulose
- Ausschluss einer latenten Infektion vor eingreifenden immunsuppressiven Behandlungen (z. B. mit Anti-TNF-Antikörpern, Transplantation) (GOP 32670)
- Vor Einleitung einer Dialysebehandlung bei chronischer Niereninsuffizienz (GOP 32670)
- Bei HIV-Infektion zur Therapieentscheidung hinsichtlich einer MTB-Komplex-Infektion (GOP 32670)

Li-Heparin-Blut



↓ < 12 h

MZLA

Voraussetzungen für den IGRA (Quantiferon®): Die Frist zwischen Blutentnahme und Eingang im Labor darf 12 Stunden nicht überschreiten. Benötigt werden volle Spezial-Röhrchen mit Lithium-Heparin entweder als Monovette à 7,5 ml, als Vacutainer à 10,0 ml oder zwei Vacutainer à 2,0 ml; Bitte schreiben Sie „IGRA“ oder „Quantiferon“ unter „weitere Untersuchungen“ auf die Anforderungskarte

MIKROBIOLOGISCHE RESISTENZTESTUNG

NEUE DEFINITION DER KATEGORIE „I“

Ab 1. August werden wir die letzten Änderungen des *EUCAST 9.0* (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) und des *Nationalen Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitees (NAK)* (Deutschland) auch in unseren Antibiogrammen umsetzen.

EUCAST hat eine **neue Definition der Kategorien sensibel (S), intermediär (I) und resistent (R)** eingeführt.

Es gelten jetzt die folgenden Festlegungen:

S: sensibel bei Standardexposition (= Standarddosierung)

Es gilt eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg bei Standarddosierung der Substanz.

I: sensibel bei erhöhter Exposition (Hochdosistherapie)

Bei **erhöhter Exposition** des Infektionserregers gegenüber der Substanz wird eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen therapeutischen Erfolg angenommen, z.B. durch Erhöhung der Dosierung (häufigere Einnahme, höhere Wirkstoffmenge) oder durch Konzentrierung am Infektionsort.

R: resistent

Auch bei erhöhter Exposition besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein therapeutisches Versagen.

S und I auf einem Befund bedeuten in Zukunft also beide sensibel. Der Unterschied besteht in der erforderlichen Exposition am Infektionsort, mit der ein klinischer Erfolg erreicht werden kann. Die Grenzwerte beziehen sich dabei auf die von der EUCAST vorge-

schlagenen Dosierung und Applikationsform.

Ein Ergebnis in der I-Kategorie erfordert somit, dass die Exposition des Infektionserregers gegenüber dem Antibiotikum gemäß den Empfehlungen in der EUCAST Grenzwerttabellen erhöht wird. In den meisten Fällen (außer für Harnwegsinfektionen) kann dies entweder durch eine höhere Dosierung, ein verkürztes Dosierungsintervall oder eine veränderte Verabreichungsform erreicht werden, z.B. Wechsel von oraler zu intravenöser Gabe, oder von Kurzinfusion zu prolongierter Infusion.

Wir werden Ihnen mit spezifischen Kommentaren auf dem Befund weitere Hilfestellungen abhängig vom Material, Erreger und Antibiogramm mitteilen.

ÄNDERUNG DER MRGN KLASSIFIKATION

Für die Klassifikation als MRGN-Erreger wird bei den Indexantibiotika in Zukunft nicht mehr „R“ und „I“, sondern nur noch „R“ zugrunde gelegt.

Sonderfall: **Carbapenemase-Bildner** werden in jedem Fall in die 4-MRGN-Kategorie eingeteilt (auch wenn phänotypisch keine voll ausgeprägte Resistenz vorliegt).

Weitere Informationen und die vom NAK zugrunde gelegten Dosierungsschemata sind unter folgenden Links einsehbar:

<http://www.eucast.org>

<http://www.nak-deutschland.org/>

www.nak-deutschland.org/tl_files/nak-deutschland/Dosierungen_NAK...

<http://memiserf.medmikro.ruhr-uni-bochum.de/nrz/>

Haben Sie gewusst, ...

...dass ein Hämatologie-Automat für ein kleines Blutbild etwa 10.000 Erythrozyten, 9.000 Leukozyten und 3.000 Thrombozyten einzeln analysiert?

AKTUELLE ANPASSUNG DER LABORKARTEN

Hausarztzentrierte Versorgung (HZV)

Um Ihnen die Abläufe zu erleichtern, haben wir auf den aktuellen Anforderungskarten eine Möglichkeit geschaffen, Laboraufträge der Hausarztzentrierten Versorgung zuzuordnen. Für diese erfolgt eine gesonderte Rechnungslegung an Ihre Praxis. Damit Sie einfach erkennen können, welche Untersuchungen zum HZV-„Ziffernkranz“ gehören, sind diese auf den Karten mit einem Sternchen gekennzeichnet.

OP-Vorbereitung

(Labor-) Untersuchungen vor ambulan-

Vertrag

Körpergewicht in kg: Körpergröße in m:

gesonderte Rechnungslegung:

Privat an Patient

HZV (*) ←

Prä-OP (siehe Rückseite)

Spontanurin	Hormone	Medikamente/Drogen
<input type="checkbox"/> Streifenfest(10Param)* HA	<input type="checkbox"/> Östradiol, E2	SE <input type="checkbox"/> Ciclosporin (Sandimmun) ED
<input type="checkbox"/> Sediment/Zellzählung* HA	<input type="checkbox"/> LH	SE <input type="checkbox"/> Prograf (Tacrolimus) ED
<input type="checkbox"/> Glucose quant. → * HA	<input type="checkbox"/> FSH	SE <input type="checkbox"/> Carbamazepin SE
<input type="checkbox"/> Eiweiß HA	<input type="checkbox"/> Progesteron	SE <input type="checkbox"/> Digitoxin SE
<input type="checkbox"/> Albumin HA	<input type="checkbox"/> Prolaktin	SE <input type="checkbox"/> Lithium * SE

ten oder belegärztlichen Operationen (Prä-OP) können im Zuge der Vorbereitung zur OP veranlasst werden (GOP 31010 - 31013). Diese werden durch die Vergütung dieser GOP abgedeckt und belasten Ihren individuellen Fallwert

(iFW) nicht. Welche Untersuchungen dazugehören, sehen Sie auf der Rückseite der Laborkarte. Es erfolgt eine gesonderte Rechnungslegung an Ihre Praxis.

MZLA beim Firmenlauf



**Medizinisches Zentrallabor Altenburg GmbH & Co. KG
und MZLA Versorgungszentrum GmbH**

Am Waldessaum 8 · 04600 Altenburg

Telefon: 03447 - 5688 10
Telefax: 03447 - 5688 20
E-Mail: labor@mzla.de
Web: www.mzla.de

**Medizinisches Zentrallabor Altenburg GmbH & Co. KG
In den Waldkliniken Eisenberg GmbH**

Klosterlausnitzer Str. 81 · 07607 Eisenberg

Telefon: 036691 - 81539
Telefax: 036691 - 81515

**Medizinisches Zentrallabor Altenburg GmbH & Co. KG
Im Kreis Krankenhaus Delitzsch GmbH
Klinik Delitzsch**

Dübener Str. 3-9 · 04509 Delitzsch

Telefon: 034202 - 767 711
Telefax: 034202 - 767 702

**Medizinisches Zentrallabor Altenburg GmbH & Co. KG
Im Kreis Krankenhaus Delitzsch GmbH
Klinik Eilenburg**

Wilhelm-Grüne-Str. 5-8 · 04838 Eilenburg

Telefon: 03423 - 667 840
Telefax: 03423 - 667 849