

Erkennung der Tuberkuloseinfektion mittels Bluttest (Interferon-gamma)

Information der Kommission «Interferon-Gamma für die Diagnostik der Tuberkulose-Infektion» der Lungenliga Schweiz zuhanden der kantonalen Lungenligen, Kantonsärzte, Pneumologen und zuständigen Fachpersonen.

EINLEITUNG

Die Diagnose der latenten Tuberkuloseinfektion stützt sich traditionell auf den Tuberkulintest nach Mantoux (TST), dessen Empfindlichkeit und Spezifität allerdings nicht vollständig befriedigen [1, 2]. Eine identische *Sensitivität* wie der Tuberkulintest (nach einigen Studien ist sie bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem sogar höher als beim TST), aber eine höhere *Spezifität* weisen die neuen Bluttests auf, die auf dem Nachweis der Freisetzung von Interferon-gamma (IFN- γ) durch die Lymphozyten beruhen, die gegenüber den spezifischen Peptiden von *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tbc*), die bei *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) BCG fehlen (ESAT-6 und CFP-10), sensibilisiert sind [3, 4]. Damit wird der grösste Nachteil des Tuberkulintests beseitigt, d. h. das Auftreten von falsch positiven Resultaten auf Grund einer früher erfolgten BCG-Impfung [5] oder auf Grund des Kontakts mit Umwelmykobakterien. Diese Tests erfordern zudem nur eine Arztkonsultation, lassen sich ohne Boostereffekt wiederholen, und ihre Beurteilung ist objektiv und untersucherunabhängig.

In einer kürzlich durchgeführten Analyse der publizierten Arbeiten wurde bei Tuberkulosepatienten eine Sensitivität der Bluttests von 78 bis 100% (je nach verwendetem Test) und bei Kontaktpersonen von Tuberkulosepatienten mit einem positiven Tuberkulintest eine Sensitivität von 76 bis 85% festgestellt. Bei Patienten, bei denen weder eine Infektion noch eine Tuberkulose bestand, lag die Spezifität bei 89 bis 100% [4, 6]. Die Bluttests erfassen nur die Sensibilisierung gegenüber den Mykobakterien der Gruppe *M. tbc* (sowie den sehr seltenen

M. kansasii, *M. szulgai* und *M. marinum*). Ein positiver Bluttest weist somit in der Praxis auf das Vorliegen einer latenten oder aktiven Infektion hin. Bei einigen Patienten, insbesondere bei (natürlicher, viraler oder medikamentöser) Immunsuppression, kann der Test allerdings falsch negativ ausfallen.

Die Bluttests weisen eine bessere Korrelation mit der Intensität der Tuberkuloseexposition auf als die Tuberkulintests [7] und haben bei Kindern einen besseren positiven und negativen Prädiktionswert als der Tuberkulintest [8]. Gemäss einigen Studien sollen die Bluttests mit dem Vorliegen von noch lebenden Mykobakterien im Körper [9] und mit dem späteren Risiko einer Tuberkulose-Reaktivierung [10] korrelieren.

REGISTRIERTE TESTS

Zurzeit sind bei Swissmedic zwei Tests registriert:

- T-SPOT.TB® Test (Oxford Immunotec), seit dem 14. Juli 2004
- QuantiFERON-TB Gold® (Cellestis) seit dem 2. Juni 2005.

Die Blutentnahme und die Analyse der Tests werden gemäss der Analyseliste (Anhang 3 KLV, Fassung vom 1.1.2005) von den Krankenkassen übernommen [Blutentnahme: Position 9701.00; Testanalyse: Positionen 8425.01 und 8425.02 (Interferon-Bestimmung)].

INDIKATIONEN FÜR BLUTTESTS

Die Bluttests haben grundsätzlich die gleichen Indikationen wie der Tuberkulintest, d. h. die Erkennung einer Tuberkuloseinfektion bei Personen:

- die kürzlich Kontakt mit einem Tuberkulosefall hatten (Umgebungsuntersuchungen);
- die einen positiven Tuberkulintest unbestimmten Ursprungs aufweisen;
- die einen abnormen radiologischen Befund mit Verdacht auf Tuberkulose aufweisen;
- deren Immunsystem geschwächt ist (im Rahmen der ersten Bilanz);
- vor der Verordnung einer immun-supprimierenden Therapie (Transplantation, Anti-TNF- γ);
- bei Verdacht auf Tuberkulose (Kinder, extrapulmonale Formen).

MÖGLICHE OPTIONEN FÜR DIE ANWENDUNG DER BLUTTESTS

Die neuen Bluttests sind spezifischer als die Tuberkulintests, aber auch teurer und erfordern eine Laborinfrastruktur. Theoretisch sind künftig zwei Optionen denkbar:

- Vollständiger Ersatz der Tuberkulintests durch die Bluttests. Vorteil: Einfachheit der Schemas, Zuverlässigkeit. Nachteile: Kosten, Logistik
- Beibehaltung des Tuberkulintests zur Ersterkennung und Bluttests nur zur Bestätigung der positiven Tests. Vorteil: Kosten, Tradition, Möglichkeit, die Entwicklung eines Tests zu verfolgen, zum Beispiel nach einer Exposition. Nachteile: Notwendigkeit, zwei verschiedene Tests zu verwenden und die Patienten erneut aufzubieten, Ausschluss von infizierten Personen, deren Tuberkulintest falsch negativ ist (Personen mit geschwächtem Immunsystem).

EMPFEHLUNG DER KOMMISSION

In einer Zwischenphase empfiehlt die Kommission der Lungenliga Schweiz das zweistufige Verfahren:

- Bestätigung von positiven Tuberkulintests durch einen Bluttest
 - bei Personen mit geschwächtem Immunsystem nur den Bluttest
- Diese Empfehlung wird im neuen Handbuch Tuberkulose (Herausgabe Anfang 2006) integriert werden.

INTERPRETATION DES TESTS

Mit dem Bluttest allein kann nicht zwischen einer latenten Tuberkuloseinfektion und einer aktiven Tuberkulose unterschieden werden. Beim Vorliegen eines positiven Tests ist es unabdingbar, alle anamnestic und klinischen Elemente mit einzubeziehen, um eine korrekte Diagnose zu stellen und eine angepasste Behandlung einzuleiten. Ein positives Ergebnis kann bei einer Person mit einer latenten Infektion und einer anderen Krankheit beobachtet werden, ohne dass dies der Beweis einer Tuberkuloseerkrankung ist.

Im Rahmen der Umgebungsuntersuchungen ist zu erwarten, dass der Bluttest den Tuberkulintest nur bei einem Teil der Kontaktpersonen bestätigt. Da mit dem Bluttest nur die tatsächlich infizierten Personen erfasst werden (praktisch keine falsch positiven Resultate), besteht bei einer Person mit positivem Bluttest wahrscheinlich ein viel höheres Risiko einer späteren Tuberkuloseaktivierung als bei Personen mit positivem Tuberkulintest, der bei einigen falsch positiv ist. Bei Personen, bei denen der Bluttest positiv ausfällt, sind die Indikationen für eine präventive Behandlung somit zwingender.

Der Einsatz der Bluttests zur Bestätigung der Tuberkulintests wird insgesamt höchstwahrscheinlich zu Einsparungen führen (weniger verordnete präventive Behandlungen, weniger Nebenwirkungen, weniger falsch-positive Resultate einer Tuberkuloseinfektion).

WO UND DURCH WEN WERDEN DIE BLUTTESTS DURCHFÜHRT?

Die Analysen der Bluttests zur Erkennung der TB-Infektion werden in der Schweiz zurzeit in vier Labors durchgeführt.

Zwei Labors für den T-SPOT.TB®

1. Labors der Gruppe GSlab (BBR-LTC Lausanne, AMS-MNS Genf, Analyse Yverdon, Analyse Neuenburg). Kontaktpersonen: Dr. A. Zellweger, Frau S. Ansermet, Tel. 021 641 61 00.
2. Medizinische Analytik AG, Farbweg 9, 3400 Burdorf, Dr. H. Dusch, Tel. 034 420 66 66.

Zwei Labors für den QuantiFERON-TB Gold®

3. Institut für Klinische Mikrobiologie, Friedbühlstrasse 51, 3010 Bern. Kontaktperson: Dr. Th. Bodmer, Tel. 031 632 32 65.
4. Institut für Klinische Mikrobiologie und Immunologie, Frobergstrasse 3, 9001 St. Gallen. Kontaktperson: Dr. D. Schultze, Tel. 071 494 37 00.

Mitgeteilt von der Kommission «Interferon-Gamma für die Diagnostik der Tuberkulose-Infektion» der Lungengliga Schweiz: Th. Bodmer, O. Brändli, J.-P. Janssens, C. Mordasini, L. Nicod, G. Nicolet, F. Quadri, O. Schoch, J.-P. Zellweger ■

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
Sektion Infektionskrankheiten
Telefon 031 323 87 06

Referenzen

1. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161: S221–S247.
2. Wang L, Turner M O, Elwood R K, Schulzer M, FitzGerald J M. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57: 804–9.
3. Lalvani A, Pathan A A, McShane H, Wilkinson R J, Latif M, Conlon C P, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 824–8.
4. Pai M, Riley L W, Colford J M, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761–76.
5. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger J P, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005; 40: 211–7.
6. Dheda K, Udawadia Z F, Huggett J F, Johnson M A, Rook G A. Utility of the antigen-specific interferon-gamma assay for the management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 195–202.
7. Zellweger J P, Zellweger A, Ansermet S, de Senarclens B, Wrighton-Smith P. New T cell based test correlates better with Tuberculosis exposure than tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1–6.

8. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan A A, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004; 364: 2196–203.
9. Pathan A A, Wilkinson K A, Klenerman P, McShane H, Davidson R N, Pasvol G, et al. Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in Mycobacterium tuberculosis-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment. *J Immunol* 2001; 167: 5217–25.
10. Doherty T M, Demissie A, Olobo J, Wolday D, Britton S, Egale T, et al. Immune responses to the Mycobacterium tuberculosis-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 704–6.