

## In-vitro Interferon- $\gamma$ -Tests in der Tuberkulosedagnostik beim Kind

Die Lungenliga Schweiz hat Empfehlungen zu "Erkennung der Tuberkuloseinfektion mittels Bluttests (Interferon-gamma)" verfasst. Diese wurden bereits vom Bundesamt für Gesundheit (BAG; Bulletin vom 7.11.2005;45:822) veröffentlicht. Es ist uns nicht bekannt, dass die Empfehlungen der Lungenliga mit hiesigen Tuberkulosefachleuten in der Pädiatrie, der pädiatrischen Infektiologie und pädiatrischen Pneumologie oder Pädiatern überhaupt besprochen wurden. Dies geht auch aus den Empfehlungen hervor, weil Pathogenese und Diagnostik der Tuberkulose beim Kind und auch ihre Epidemiologie in der Schweiz nicht berücksichtigt werden. Gerade diese Aspekte sind aber von entscheidender Bedeutung für die Anwendung dieser Tests, die Interpretation der Resultate und die sich daraus ergebenden Konsequenzen sowie deren Umsetzung. Aus diesen Gründen scheint uns ein Kommentar zu den Empfehlungen der Lungenliga sehr gerechtfertigt.

Die in-vitro Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) Tests (QuantiFERON-TB-Gold<sup>®</sup> oder T-Spot.TB<sup>®</sup>) basieren auf der Sekretion von IFN- $\gamma$  durch spezifische T-Lymphozyten im Testblut, nachdem diese mit spezifischen Antigenen von *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10) stimuliert wurden [1, 2]. IFN- $\gamma$  spielt eine essentielle Rolle in der Abwehr von *M. tuberculosis*. Der Intrakutantest nach Mantoux hingegen verwendet als Antigen PPD (purified protein derivative). Dieses enthält Antigene von *M. tuberculosis*, *M. bovis* Bacillus Calmette Guerin (BCG) und verschiedene nicht-tuberkulöse Mykobakterien.

Die Behandlung einer auf der Basis des Mantoux-Tests diagnostizierten latenten Tuberkulose reduziert das Risiko für eine aktive Tuberkulose um 60% [3, 4]. Dies ist die Grundlage für das gezielte Mantoux-Screening in entwickelten Ländern [5]. Die Schwächen des Mantoux-Test sind seine verminderte Sensitivität bei Personen mit eingeschränkter Immunfunktion und die fehlende Spezifität, d.h. die Kreuzreaktionen nach BCG Impfung oder nach Exposition mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien. Die IFN- $\gamma$  Tests scheinen bei ähnlicher Sensitivität eine höhere Spezifität und bessere Korrelation mit dem Ausmass der Exposition in solchen Populationen zu zeigen [1, 2]. Deshalb können sie zur Diagnostik der latenten Tuberkulose bei BCG-Geimpften oder Immigranten in Ländern mit niedriger TB Prävalenz eingesetzt werden. Die diagnostisch genutzte Immunantwort auf ESAT-6 trägt zur protektiven Immunität gegen die Tuberkulose bei [6, 7]. Fehlt diese Immunantwort bei Infektion mit *M.tuberculosis*, fällt der in-vitro IFN- $\gamma$  Test negativ aus, obwohl der Patient infiziert ist und wegen der fehlenden Protektion erkrankt. Entsprechend ist die Bedeutung dieser IFN- $\gamma$  Immuntests bei latenter Tuberkulose bezogen auf die Indikation einer Therapie und auch auf

das Risiko der Entwicklung einer aktiven Tuberkulose bisher nicht geklärt. Die vorhandenen Daten über in-vitro IFN- $\gamma$  Tests erlauben zur Zeit nicht, diese bei Kindern, bei immun-kompromittierten Patienten und bei Patienten mit extrapulmonaler Tuberkulose anzuwenden, da die Resultate nicht zu interpretieren sind [1]. Daher sind in-vitro IFN- $\gamma$  Tests von den US Centers for Disease Control and Prevention für diese Patienten-Gruppen nicht empfohlen [8].

Aufgrund der niedrigen Prävalenz der Tuberkulose in der Schweiz wird die BCG-Impfung für Kinder bei uns nicht generell empfohlen. Dies erlaubt bei Tuberkuloseexposition eine Interpretation des Mantouxtests. In der Tat ist die Spezifität des Mantoux-Tests jener von IFN- $\gamma$  Tests bei ungeimpften Kindern nicht unterlegen [9]. Somit ist im Rahmen der Umgebungsabklärung bei einem Indexfall für die grosse Mehrheit der nicht BCG-geimpften Kinder in der Schweiz im Gegensatz zu Immigranten und BCG-Geimpften von den in-vitro IFN- $\gamma$  Tests kein Vorteil zu erwarten. Die Immunantwort auf eine Infektion oder Impfung zeigt insbesondere beim Säugling und Kleinkind eine klare Altersabhängigkeit [10]. Dies gilt auch für die IFN- $\gamma$  Sekretion [10]. Die Anwendung von in-vitro IFN- $\gamma$  Tests ist bei Säuglingen kaum berichtet und nicht nach Alter analysiert. Einzige Ausnahme ist eine Studie bei süd-afrikanischen Kindern mit fortgeschrittener aktiver Tuberkulose, bei welcher der IFN- $\gamma$  Test bezüglich Sensitivität dem Mantoux-Test überlegen war [11]. Bei immunsupprimierten Patienten ist die Anwendung von IFN- $\gamma$  Tests noch nicht genügend evaluiert und hat auch eine hohe Anzahl unklarer Testresultate ergeben [1, 2, 12].

Die IFN- $\gamma$  Tests sind Untersucher-unabhängiger als der Mantoux-Test. Sie sind aber wesentlich teurer (70 Taxpunkte), erfordern eine beim (Klein)Kind nicht alltägliche Blutentnahme (8-10ml !) und eine unverzögerte Analyse in einem Speziallabor. Der Befund muss voraussichtlich altersentsprechend und bezogen auf die Exposition interpretiert werden. Wer diese Interpretation vornehmen soll, ist unklar.

Die Mitglieder der pädiatrischen Infektiologiegruppe Schweiz (PIGS) und die Schweizerische Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (SGPP) können nicht nachvollziehen, warum die Lungenliga Schweiz diese Tests in der Schweiz generell einführen will, wenn aufgrund der Datenlage der IFN- $\gamma$  Test zur Zeit auch in den USA weder für Kinder noch für immunsupprimierte Patienten empfohlen wird und die epidemiologische Lage der Tuberkulose in der Schweiz die generelle Einführung des IFN- $\gamma$  Test keineswegs aufdrängt. Es ist auch unklar, wer nach dieser Empfehlung die IFN- $\gamma$  Tests zusammen mit welchen andern Untersuchungen bei einem erkrankten Kind oder einer Umgebungsuntersuchung durchführt, wer sie interpretiert, wer sie wo dokumentiert (Impfausweis?) und koordiniert. Was soll beispielsweise mit einem Kind mit positivem Mantoux-Test aber negativem in-vitro IFN- $\gamma$

Test geschehen? Wird das Kind behandelt? Mit diesen offen gelassenen Fragen und aufgrund der heutigen Datenlage können wir die Empfehlung von Lungenliga und BAG nicht unterstützen oder durchführen.

16. Dezember 2005

### **Für die Pädiatrische Infektiologiegruppe Schweiz (PIGS)**

PD Dr. med. Christoph Berger

Abteilung für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitäts-Kinderklinik Zürich

[Christoph.Berger@kispi.unizh.ch](mailto:Christoph.Berger@kispi.unizh.ch)

### **Für die Schweizerische Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (SGPP)**

Dr. med. Peter Eng

Pädiatrische Pneumologie, Kinderspital Luzern und Kinderklinik Kantonsspital Aarau

[peter.eng@ksl.ch](mailto:peter.eng@ksl.ch)

### **Literatur:**

1. Pai M, Riley LW and Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76
2. Dheda K, Udawadia ZF, Huggett JF, Johnson MA and Rook GA. Utility of the antigen-specific interferon-gamma assay for the management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:195-202
3. Jasmer RM, Nahid P and Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860-6
4. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47
5. Nelson LJ, Jereb JA and Castro KG. New guidelines about latent tuberculosis infection in children and adolescents: a welcome advancement. *Pediatrics* 2004;114:1084-6
6. Young DB. Building a better tuberculosis vaccine. *Nat Med* 2003;9:503-4
7. Brandt L, Elhay M, Rosenkrands I, Lindblad EB and Andersen P. ESAT-6 subunit vaccination against *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 2000;68:791-5
8. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:15-8
9. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F and Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9
10. Smith S, Jacobs RF and Wilson CB. Immunobiology of childhood tuberculosis: a window on the ontogeny of cellular immunity. *J Pediatr* 1997;131:16-26
11. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA and Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004;364:2196-203
12. Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:631-5