

Nr. 2/2008

Immunologische Diagnostik der Tuberkulose

QuantiFERON®-TB Gold IT Test Ein hochspezifischer Bluttest zum Einsatz in der Tuberkulosedagnostik

Lore Drath und Beate Tyralla

Auch noch 125 Jahre nach der Entdeckung des Mycobacterium tuberculosis durch Robert Koch bleibt die Tuberkulose bei weltweit zwei Milliarden infizierten Menschen eine medizinische und gesundheitspolitische Herausforderung. Eine latente Tuberkulose ließ sich Jahrzehnte nur mit Hauttesten wie dem Tuberkulinhauttest nach Mendel-Mantoux (THT) nachweisen. Die Diagnostik der aktiven Tuberkulose umfasst die klinische Untersuchung, Hauttest, bildgebende Verfahren und mikrobiologisch den mikroskopischen Nachweis säurefester Stäbe, den kulturellen Erregernachweis und den DNA-Nachweis durch PCR aus Untersuchungsmaterial der betroffenen Region.

Diese klassische TB Diagnostik wird inzwischen durch immunologische Bluttests (IGRA – Interferon gamma release assay) ergänzt. Diese weisen hochspezifisch eine latente Tuberkulose nach und unterstützen die Diagnose einer aktiven TB.

■ Epidemiologie

Deutschland ist mit einer Inzidenz: von 7,3 Infektionen pro 100.000 Einwohner ein Land mit niedriger TB-Prävalenz.

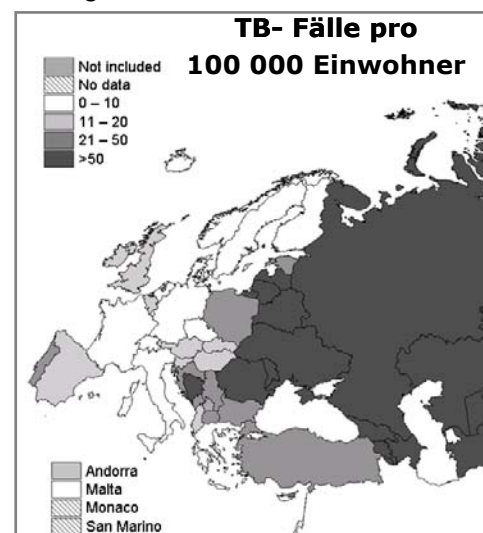


Abb. 1: Daten der EuroTB als Europäische Kommission zur Koordinierung der TB-Überwachung in den 53 Ländern der WHO European Region aus www.eurotb.org

Im Jahr 2006 wurden dem RKI 5.402 aktive Erkrankungen gemeldet, von denen 12,8 % mit Tuberkulosebakterien infiziert waren, die mindestens gegen ein Erstrangmedikament resistent waren. Ein kultureller Erregernachweis mit nachfolgender Resistenzbestimmung ist im Falle eines klinischen Verdachts auf eine aktive Tuberkulose auch deswegen diagnostisch und therapeutisch unverzichtbar.

■ **Erreger und Pathogenese**

Als Tuberkuloseerreger gelten die pathogenen Bakterien des *M. tuberculosis*-Komplexes, die sogenannten Tuberkulosebakterien. Dazu gehören *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* und *M. canettii*, nicht jedoch die ebenfalls diesem Komplex zugerechneten Impfstämme *M. bovis* BCG.

Obwohl Tuberkulose jedes Organ befallen kann, ist die Lunge fast immer die Eintrittspforte für eine Infektion. Die Tuberkulosebakterien werden am häufigsten mit Aerosolen aus respiratorischem Sekret von Patienten mit Lungentuberkulose ausgeschieden und verbreitet. Tuberkulose ist also in der Regel eine luftübertragene Infektion. Enger Kontakt mit Patienten, in deren Sputum mikroskopische säurefeste Stäbe nachweisbar sind („Indexfall“), gilt als das höchste Risiko für eine Infektion.

■ **Latente Tuberkulose (LTBI) und aktive Tuberkulose (TB)**

Bei weitem nicht jeder Kontakt führt zu einer Infektion und nicht jede Infektion führt zu einer Erkrankung. Angaben über eine Infektion bei engem Kontakt schwanken zwischen < 10 % und 25–50 % unter ungünstigen Bedingungen. Nahezu alle dieser Neuinfektionen münden zunächst in eine asymptomatische Phase einer latenten Tuberkuloseinfektion (LTBI).

Die Infektion mit Tuberkulosebakterien verursacht eine immunologische Auseinandersetzung, die je nach Ausmaß dieser Auseinandersetzung bei 90 % der Infizierten dazu führt, dass die Organismen in einen dauerhaften Latenzzustand übergehen und nicht in eine klinisch-symptomatische Erkrankung, d. h. niemals die so genannte aktive Tuberkulose (TB) hervorrufen. Etwa die Hälfte der übrigen Infektionen, also 5 %, führen innerhalb von 5 Jahren nach der Exposition zu Erkrankungen. Weitere 5 % erkranken nach Jahren bis Jahrzehnten.

■ **Tuberkulosedagnostik in Niedrigprävalenzländern wie Deutschland**

Zunehmend zielt die Tuberkulosedagnostik in Niedrigprävalenzländern neben der Fallfindung und Therapie aktiver Tuberkuloseerkrankungen auf die Erkennung und Behandlung von Personen mit latenter Tuberkulose-Infektion (LTBI). Ziel ist es, die Anzahl zukünftiger Erkrankungsfälle und Übertragungen dauerhaft zu reduzieren bzw. zu unterbinden. Zusätzlich zum individuellen Nutzen hat die Erkennung und konsequente Frühtherapie von frisch Infizierten bzw. besonders krankheitsgefährdeten Infizierten einen gesundheitspolitischen Nutzen. Sie führt zu einer Reduktion der Fallzahlen und damit zu Kosteneinsparungen.

Das persönliche Risiko für Personen mit LTBI, im Laufe ihres Lebens an einer behandlungsbedürftigen TB zu erkranken, steigt durch höhere Lebenserwartung und durch den vermehrten Einsatz immunmodulatorischer Therapien bei malignen, rheumatischen und gastrointestinalen Krankheiten, in Zusammenhang mit Transplantationen und bei sekundärer Immunsuppression, z. B. durch HIV/AIDS. Insofern wächst auch der individuelle Nutzen der Erkennung und präventiven Behandlung einer LTBI. In diesem Zusammenhang ist eine zuverlässige Diagnostik unerlässlich, da die Therapie mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen kann.

■ Prinzip des QuantiFERON®-TB Gold IT Tests

Das Prinzip des Interferon- γ Release Assay (IGRA), zu dem der QuantiFERON®-TB Gold IT Test gehört, basiert auf der Tatsache, dass bei latenter oder aktiver TB auf Tuberkulose spezialisierte Immunzellen, CD4+ Helferzellen und CD8+ Lymphozyten, im peripheren Blut zirkulieren und nachweisbar sind. Der Nachweis erfolgt über eine induzierte Immunreaktion im Teströhrchen selbst. Das TB-Antigen-Röhrchen enthält spezifische mykobakterielle Antigene. Das Blut des infizierten Patienten enthält Lymphozyten, die diese Antigene erkennen.

Bei diesem Erkennungsprozess wird das Zytokin Interferon- γ (IFN- γ) gebildet und ausgeschüttet. Der Nachweis und die anschließende Quantifizierung von IFN- γ bilden die Grundlage dieses Tests. Bei nicht infizierten Patienten kommt es nicht zu einer derartigen Reaktion, da die auf die TB-Bakterien spezialisierten Immunzellen fehlen.

Da der Test lebendige Zellen voraussetzt, ist ein möglichst rascher Probentransport ins Labor (innerhalb 16 Stunden nach Entnahme) unumgänglich. Dieser kann durch den Probenabholservice der Bioscientia organisiert und sichergestellt werden.

■ Vorteile des QuantiFERON®-TB Gold IT

Dieser Test besitzt im Gegensatz zum Tuberkulin-Hauttest (THT) nach Mendel-Mantoux

nach bisherigen Erfahrungen eine deutlich höhere Spezifität und eine niedrige Falsch-Positiven-Rate.

QuantiFERON®-TB Gold	THT nach Mendel Mantoux
QC-kontrollierter in vitro-Labortest mit objektiver standardisierter Ergebnisablesung	in vivo-Test mit hohen subjektiven Fehlermöglichkeiten bei Durchführung und Ablesung
Einsatz von Antigenen spezifisch für Tuberkuloseerreger	Einsatz des weniger spezifischen PPD Antigens (Tuberkulin)
keine Kreuzreaktion mit dem BCG-Stamm (Impfung!) oder (den meisten) nicht-tuberkulösen Mykobakterien	falsch positives Ergebnis nach Impfung möglich oder nach Kontakt mit einer großen Reihe von nicht-tuberkulösen Mykobakterien
kein Booster-Effekt	Booster-Effekt bei wiederholter Testung
lediglich ein Patientenbesuch zur Testdurchführung erforderlich	mindestens 2 Patientenbesuche nötig
unabhängiges Messergebnis in der Regel als einfaches negativ-positiv-Ergebnis	Interpretation abhängig von individuellen Faktoren wie Risikoprofil des Patienten

Tabelle1: QuantiFERON®-TB Gold vs. THT nach Mendel-Mantoux (nach Bureau of TB Control nyc.gov/health)

Das im Hauttest eingesetzte Tuberkulin (PPD; „purified protein derivative“) ist eine Mischung aus über 200 verschiedenen Antigenen und reagiert mit allen Bakterien des *M. tuberculosis*-Komplexes einschließlich der *M. bovis* BCG-Impfstämme und mit zahlreichen nicht-tuberkulösen Mykobakterien. Die im QuantiFERON®-TB Gold IT Test verwendeten Antigene ESAT-6 (Early-secreted-antigen target-6), CFP-10 (Culture-filtrate-protein-10) und TB7.7 kommen bei den pathogenen Spezies des *M. tuberculosis*-Komplexes, nicht aber bei BCG-Impfstämmen vor. Homologe Regionen sind bisher nur bei *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. flavescens* und *M. gastri* bekannt, nicht z. B. bei *M. avium*, dem häufigsten Erreger der durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) verursachten zervikalen Lymphadenitiden bei Kleinkindern.

Besonders in Niedrigprävalenzländern ist der THT wegen einer hohen Falsch-Positven-Rate nur eingeschränkt verwertbar (aufgrund von BCG-Impfung, „booster“ Effekt bei wiederholtem THT, atypischer Mykobakteriose, etc.) Der IGRA ist hingegen hochspezifisch und wird nicht durch eine vorige BCG-Impfung beeinflusst.

■ **Hauptindikationen für den Einsatz von QuantiFERON®-TB Gold**

Es liegen inzwischen zahlreiche Übersichtsarbeiten sowie Empfehlungen und Richtlinien nationaler und internationaler Institutionen des Gesundheitswesens für den Einsatz von IGRA vor, deren Focus auf der Bewertung dieses Tests und der Folgenabschätzung für den *Nachweis einer latenten Tuberkulose (LTBI)* liegt. Darunter seien insbesondere die kürzlich publizierte Empfehlung des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) sowie die Publikationen der Berufsgenossenschaft für Gesundheit und Wohlfahrtspflege genannt.

Übereinstimmend können folgende Indikationen genannt werden:

1. **Umgebungsuntersuchung nach Risikokontakt mit einem Indexfall**
2. **Ausschluss einer LTBI als Risiko bei einer Immunsuppression,**
 - vor einer immunmodulatorischen Therapie (z. B., TNF-alpha-Blockade (Infliximab) in der Rheumatherapie und bei *M. Crohn*, Colitis ulcerosa, oder
 - für HIV-Patienten bis ca. 100 CD4-Zellen/ μ l,
 - vor Organtransplantation und bei malignen Erkrankungen)
3. **arbeitsmedizinische Fragestellungen,**
 - Statuserhebung bei Einstellung in pneumologischen Einrichtungen, Laborpersonal als Alternative oder Ergänzung des THT
4. **Verdacht auf eine aktive TB**
 - als unterstützende Aussage in enger Abstimmung mit Anamnese und klinischen Parametern, jedoch nicht als Ersatz radiologischer und mikrobiologischer Nachweisverfahren!

■ **Derzeitige Grenzen der Aussage von IGRA-Tests wie QuantiFERON®-TB Gold IT**

Die Stellungnahmen zum Einsatz des Tests zum *Nachweis einer aktiven Tuberkulose (TB)* sind uneinheitlich. Der Quantiferon®-TB Gold hat nach Angaben des Center of Disease Control (CDC) die Zulassung der Food and Drug Administration (FDA) sowohl für den Nachweis der LTBI wie der aktiven Tuberkulose. Das Public Health Laboratory Network (PHLN) in Australien, dem Herkunftsland des Tests, hebt ausdrücklich die eingeschränkte Aussagekraft bei der Diagnose der aktiven Tuberkulose hervor und verweist auf falsch-negative Ergebnisse.

Für den Test liegen derzeit für weitere Fragestellungen noch keine ausreichenden Daten zur Aussagefähigkeit des Tests vor, insbesondere

- für Patienten mit unterschiedlicher Art der Immunsuppression
- für Patienten unterschiedlichen Alters, insbesondere für Früh- und Neugeborene und alte Menschen
- für Patienten mit extrapulmonaler TB und TB unterschiedlicher Ausprägung
- zur Differentialdiagnose bei Patienten mit tuberkulose-verdächtiger Klinik und Bildgebung bei nicht-tuberkulösen Infektionen, Malignomen und
- bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen wie COPD.

Keine Aussage kann bisher zum Erkrankungsrisiko von Patienten mit LTBI gemacht werden. Das Erkrankungsrisiko könnte im Falle einer immunologisch festgestellten LTBI anders sein als das bei einer durch den THT festgestellten.

■ Zusammenfassung

Der QuantiFERON®-TB Gold IT ist ein immunologischer Bluttest hoher Spezifität und einfacher Handhabung, der die klassische TB-Diagnostik hilfreich ergänzt.

■ Literatur

- 1) Hauer B, Loddenkemper R et al. Interferon- γ -Tests in der Tuberkulose-Diagnostik – Aktueller Stand, Pneumologie 2006; 60: 29–44
- 2) Hauer B. Diagnostik der Tuberkuloseinfektion – Tuberkulintest und γ -Interferontests, Pneumologie 2006, 3: 277–287
- 3) Detjen, Wahn U, Magdorf K. Monatsschrift Kinderheilkd 2006, 154: 152–159
- 4) Hoffmann H, Loytved G, Bodmer T. Interferon- γ -Release-Assays in der Tuberkulosedagnostik, Der Internist, 2007, Vol. 48, 5: 492–506
- 5) Diel R, Forßbohm M, Loytved G, Haas W, Hauer B, Maffei D, Magdorf K, Nienhaus A, Rieder H L, Schaberg T, Zellweger J-P, Loddenkemper R. Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose, Deutsches Zentrum für die Bekämpfung der Tuberkulose (DZK), Pneumologie, 2007. Band;61;440–455
- 6) Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis; Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, Stand 12-2005
- 7) Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold Test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States, Stand 12-2005
- 8) Public Health Laboratory Network PHLN Number 00-04 Version: 2, Consensus Date: 27 October 2006, Authorisation: PHLN, Authors: Prof. Lyn Gilbert, Institute of Clinical Pathology and Medical Research, Westmed Hospital, Dr. Ivan Bastian, Institute of Medical and Veterinary Science
- 9) RKI Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2006, www.rki.de

Er weist eine Infektion mit Tuberkuloseerregern nach und wird im Ergebnis nicht durch eine BCG-Impfung gestört, kann aber wie der THT nicht zwischen aktiver und latenter TB unterscheiden. Der Test trifft auf große Akzeptanz und es ist zu erwarten, dass in den nächsten Jahren nach Durchführung weiterer klinischer Studien und Daten aus Langzeitbeobachtungen zusätzliche Indikationen für den Einsatz dieses Tests definiert werden.

■ Testdurchführung



QuantiFERON®-TB Gold IT Test

Für die Untersuchung ist lediglich eine Blutentnahme notwendig. Sie benötigen das QuantiFERON®-TB Gold IT Testset, welches Sie direkt in Ihrem Regionallabor anfordern können. Dieses beinhaltet drei spezielle Entnahmeröhrchen:

- das Antigenröhrchen,
 - eine positive Kontrolle (Mitogen-Stimulation)
 - eine negative Kontrolle
- sowie eine ausführliche Testbeschreibung zur Probenentnahme. Sprechen Sie uns rechtzeitig hinsichtlich eines möglichst zeitnahen Probentransportes an, da für die Testdurchführung lebende Zellen notwendig sind. Die Proben müssen 16 Stunden nach der Entnahme im Labor sein.

Stand 01.03.2008

■ Herausgeber

Bioscientia
Institut für
Medizinische Diagnostik GmbH
Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim

Autoren:
Dr. phil. nat. Lore Drath
Diplom-Biologin (Mikrobiologie)
Dr. med. Beate Tyralla
Fachärztin für Laboratoriumsmedizin

Redaktion:
Nadja Franzen



Bioscientia
Institut für Medizinische Diagnostik GmbH

Regionallabors:

Labor Berlin
Alt-Moabit 91a
10559 Berlin
Telefon (0 30) 48 52 61 00
Telefax (0 30) 48 52 62 75
labor-berlin@bioscientia.de

Labor Hamburg
Papenreye 63
22453 Hamburg
Telefon (0 40) 55 78 10
Telefax (0 40) 5 57 81 26
labor-hamburg@bioscientia.de

Labor Ingelheim
Konrad-Adenauer-Straße 17
55218 Ingelheim
Telefon (0 61 32) 78 10
Telefax (0 61 32) 78 12 14
labor-ingelheim@bioscientia.de

Labor Jena
Orlaweg 2
07743 Jena
Telefon (0 36 41) 4 01 30
Telefax (0 36 41) 40 13 38
labor-jena@bioscientia.de

Labor Karlsfeld
Liebigstraße 14
85757 Karlsfeld
Telefon (0 81 31) 59 40
Telefax (0 81 31) 59 41 09
labor-karlsfeld@bioscientia.de

Labor Mainz
Bahnhofplatz 2
55116 Mainz
Telefon (0 61 31) 5 76 08 10
Telefax (0 61 31) 21 15 03
labor-mainz@bioscientia.de

Labor Moers
Zum Schürmannsgraben 30
47441 Moers
Telefon (0 28 41) 10 60
Telefax (0 28 41) 1 06 18/35
labor-moers@bioscientia.de



Akkreditiert durch
Zentralstelle der Länder
für Gesundheitsschutz
bei Arzneimitteln
und Medizinprodukten
ZLG-P-366.07.02



Bioscientia, Ingelheim ist seit 1987 CAP akkreditiert