# Aktuelle Fragestellungen zum Tuberkulose-Screening mit Interferon-Gamma-Release Assays (IGRAs)

## Current Issues Arising from Tuberculosis Screening with Interferon-Gamma-Release Assays (IGRAs)

**Autoren** R. Diel[1,2], A. Nienhaus[3,4]

**Institute**
[1] Institut für Epidemiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
[2] Lungenclinic Grosshansdorf, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), ARCN, Großhansdorf
[3] IVDP – Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
[4] Fachbereich Gesundheitsschutz, Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Hamburg

**eingereicht** 20.2.2015
**akzeptiert nach Revision** 14.5.2015

**Bibliografie**
**DOI** http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391919
Pneumologie 2015; 69: 271–275
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

**Korrespondenzadresse**
***Prof. Dr. med. Roland Diel***
Institut für Epidemiologie
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Kiel
Niemannsweg 11
24105 Kiel
roland.diel@epi.uni-kiel.de

## Zusammenfassung

Ein positiver IGRA-Test ist nicht per se gleichbedeutend mit einer latenten Tuberkuloseinfektion (LTBI), sondern die Interpretation der Testergebnisse hängt wesentlich von der Prävalenz der LTBI im jeweils getesteten Kollektiv ab. Bei wiederholtem Testen von Beschäftigten im Gesundheitswesen (BiG) ist vermehrt mit Variabilitäten des Testergebnisses (Konversionen und Reversionen) zu rechnen. Es ist daher sinnvoll, nur diejenigen Personen zu testen, bei denen ein erhöhtes Risiko für eine vorausgehende Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb.*) besteht bzw. eine signifikante Exposition gegenüber einem Patienten mit infektiöser Tuberkulose (TB) angenommen werden kann. Positive IGRA-Befunde können die Entwicklung zur aktiven Erkrankung nur unbefriedigend vorhersagen. Bei Kleinkindern sind IGRAs dem Tuberkulinhauttest (THT) nach aktuellem Kenntnisstand nicht überlegen.

## Abstract

A positive IGRA test does not always indicate a latent tuberculosis infection (LTBI); the prevalence of LTBI in the tested collective must be carefully considered in test interpretation. When IGRAs are performed repeatedly in healthcare workers (BiG), variabilities of test results (conversions and reversions of the respective previous negative or positive result) can be expected. Therefore only individuals for whom there is an established risk of being infected by *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb.*), i.e. significantly prolonged direct exposure to an infectious TB case, should be tested.
Positive IGRA results alone do not reliably predict subsequent progression to active TB disease. According to the current body of scientific knowledge, IGRAs are not superior to the tuberculin skin test (TST) in the case of young children.

## Einleitung

Bei immunkompetenten infizierten Patienten gelingt nach Inhalation von Bakterien des *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb.*)-Komplex eine Eingrenzung der Infektion, ohne dass sich eine behandlungsbedürftige Erkrankung entwickelt (latente Tuberkuloseinfektion, LTBI). Bei der Mehrzahl der infizierten Personen mit manifester Primärinfektion bleibt es bei der asymptomatischen LTBI, die jedoch zeitlebens das Risiko für eine Reaktivierung in sich birgt (postprimäre bzw. Reaktivierungstuberkulose): Bei ca. 5–10% der infizierten Personen gelingt die immunologische Kontrolle im Verlauf des Lebens nicht mehr, und es kommt zu einer aktiven, behandlungsbedürftigen Tuberkuloseerkrankung. Einem gezielten Testen auf das Vorhandensein einer LTBI sowie deren Behandlung zur Verhütung einer TB kommt damit auch im Niedriginzidenzland Deutschland eine besondere Bedeutung zu [1]. Unter der Chemoprävention versteht man ausschließlich die Therapie der latenten, jedoch asymptotischen tuberkulösen Infektion mit antimykobakteriell wirksamen Medikamenten [2]. Ziel der Behandlung einer LTBI ist es, eine Reaktivierung der noch inaktiven Mykobakterien und somit die Entstehung einer manifesten reaktivierten Tuberkulose zu vermeiden.
Die neuen Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zum Management der latenten LTBI [3] haben die zuvor von der American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention (ATS/CDC) definierten TB-Hochrisikogruppen [4] neu bewertet und Beschäftigte im Gesundheitswesen (BiG) jetzt als eigenständige Risikogruppe aufgeführt.
Im Jahre 2007 wurden von der US-amerikanischen FDA als Bluttests die sog. IGRAs (Interferon-Gamma Release Assays) in ihrer aktuellen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

| QFT: Sensitivität = 84,5%; Spezifität = 99% | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **LTBI-Prävalenz** | **Test Resultate** | **LTBI** | **Keine LTBI** | **Gesamt** | **Positiv prädiktiver Wert** |
| 5% | + | 42 | 9 | 51 | 42/51 = 82,4% |
| | – | 8 | 941 | 949 | |
| | Gesamt | 50 | 950 | 1000 | |
| 20% | + | 169 | 8 | 177 | 169/177 = 95,5% |
| | – | 31 | 792 | 823 | |
| | Gesamt | 200 | 800 | 1000 | |

**Tab. 1** Positiv prädiktiver Wert eines IGRAs am Beispiel des QFT in Abhängigkeit von der Prävalenz des getesteten Kollektivs (n = 1000 Kontaktpersonen).

kommerziellen Form zugelassen, bei denen eine Inkubation mit den M.TB.-Peptidantigenen ESAT-6 und CFP-10 auf Basis der ELISA- (QuantiFERON®-TB Gold in tube-Test, QFT) oder der Enzyme-Linked Immunospot (ELISPOT)-Technologie (T-SPOT®.TB) erfolgt. Testprinzip ist beim ELISA-Verfahren die Quantifizierung der Gamma-Interferon-Freisetzung von T-Lymphozyten nach *M.tb.*-Antigenkontakt, beim Elispot-Verfahren hingegen die Quantifizierung der Zahl Gamma-Interferon sezernierender Zellen.

Gegenüber dem über 100 Jahre alte Tuberkulinhauttest (THT) nach Mendel und Mantoux gibt es bei diesen in vitro-Immunverfahren keine Kreuzreaktionen mit BCG-Stämmen nach BCG-Impfung, keine Kreuzreaktionen mit den meisten nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) und damit kaum falsch positive Reaktionen. Aufgrund ihrer sehr hohen Spezifität (bis zu 99,4% [5]) bei mindestens vergleichbarer Sensitivität im Vergleich zum THT sind sie in der Lage, die Personenzahl, die tatsächlich von einer Chemoprävention profitieren könnte, besser einzugrenzen. Insbesondere bei Personen mit abgeschwächter Immunantwort (z.B. immunsuppressiver Therapie oder HIV-Infektion) ist in Abhängigkeit von der CD4+-Zellzahl bei IGRAs mit einer geringeren Zahl falsch-negativer Resultate als beim THT zu rechnen. Das IGRA-Screening zur Detektion einer LTBI erfordert nur einen einzigen Besuch, sodass „Follow up"-Verluste minimiert werden können.

In der Alltagspraxis ergeben sich jedoch immer wieder Unklarheiten und Fragestellungen zum Einsatz von IGRAs und zur Interpretation deren Befundergebnisse, von denen einige in diesem Artikel behandelt werden sollen.

## Ist ein positiver IGRA-Test gleichbedeutend mit einer latenten Tuberkuloseinfektion?

Wie beim THT hängt die Interpretation, ob ein positives IGRA-Ergebnis auch eine Infektion mit *M.tb.* repräsentiert (positiv prädiktiver Wert, PPW), von seinen testspezifischen Eigenschaften (Sensitivität und Spezifität der IGRAs) ab, nicht zuletzt aber auch von der Häufigkeit (Prävalenz, pre-test probability) der Infektion mit *M.tb.* im untersuchten Kollektiv. Der PPW wird nach der folgenden Formel berechnet: PPW = Sensitivität × Prävalenz/[Sensitivität × Prävalenz + (1-Spezifität) × (1-Prävalenz)].

Bei einer Sensitivität und Spezifität von 84,5% bzw. 99% für den IGRA QFT [6] resultiert aus einer Infektionsprävalenz von 20% – wie sie als Infektionswahrscheinlichkeit bei engen Kontaktpersonen ansteckungsfähiger TB-Patienten realistisch ist – ein hoher PPW von 95,5%, d.h. nur bei etwa 4,5% der positiv getesteten Kontaktpersonen liegt tatsächlich keine LTBI vor. Schon bei einer auf 5% reduzierten Prävalenz würde der PPW jedoch auf 81,6% gesenkt und nahezu 20% der untersuchten Personen fälschlicherweise als infiziert klassifiziert (**Tab. 1**)].

Sollte eine Chemoprävention auf der Basis eines positiven IGRA-Befunds erwogen werden, muss daher die Wahrscheinlichkeit, infiziert worden zu sein, möglichst hoch sein, um bei positivem IGRA-Befund einen hohen PPW zu erzielen. Die Empfehlungen des DZK zu den Umgebungsuntersuchungen [7] erhöhen diese Wahrscheinlichkeit dadurch, dass sie – je nach mikroskopischem Befund des Indexpatienten – eine kumulative Kontaktdauer von mindestens 8 (bei mikroskopisch positiv Erkrankten) bzw. 40 Stunden (bei mikroskopisch negativen, aber kulturell positiv Erkrankten) zum Indexpatienten für erforderlich erachten, bevor überhaupt eine Testung der Kontaktperson in Betracht zu ziehen ist. Die Zuverlässigkeit dieser zeitlichen Vorgaben wurde in einer Analyse der Ergebnisse der IGRA-Testungen an 812 Kontaktpersonen bestätigt (**Tab. 2**, modifiziert nach [8])

Ist unter diesen Voraussetzungen ein IGRA-Test positiv, so kann regelhaft von einer „echten" Infektion ausgegangen werden. Ein Nachtesten nach Wochen oder Monaten bei diesen engen Kontaktpersonen in der Hoffnung, dass man im Nachtesten wieder einen negativen Befund erhalten könne und somit doch nicht mit *M.tb.* infiziert sei, ist angesichts des zu erwartenden hohen PPW der IGRA-Testung wenig sinnvoll. Das Nachtesten kann aufgrund der weiter unten geschilderten testtheoretischen Problematik darüber hinaus zu falsch-negativen Ergebnissen führen.

Zur Klärung der umgekehrten Fragestellung, ob ein negativer Test auch wirklich korrekt negativ ist, muss der negativ prädiktive Wert (NPW) bestimmt werden. Dieser wird nach der folgenden Formel berechnet: NPW = [Spezifität × (1 – Prävalenz)]/[Spezifität × (1-Prävalenz) + (1-Sensitivität) × (Prävalenz)]. Hier ist im Falle einer zu erwartenden niedrigen LTBI-Prävalenz die Spezifität weniger bedeutsam, sodass in Kollektiven, bei denen der Ausschluss einer LTBI im Vordergrund steht, z.B. bei Gelegenheitskontakten im Rahmen einer Schuluntersuchung, die testspezifi-

**Tab. 2** Anteil positiver IGRAs und Odds Ratios (OR) bei 812 Kontaktpersonen in Abhängigkeit von der Infektiosität der Indexperson und der Art des Kontaktes nach DZK-Kriterien (nach [8]).

| | IGRA (QFT) positiv | |
|---|---|---|
| **Mikroskopie der Indexperson** | **N (%)** | **OR (95%CI)** |
| negativ | 88 (22,6) | 1 |
| positiv | 154 (36,5) | 2,1 (1,5 – 2,9) |
| enger Kontakt zu hustendem Index | 106 (49,3) | 4,0 (2,7 – 5,8) |
| Kontaktzeit | | |
| ≥ 8 – 40 Std. | 31 (19,9) | 1,8 (1,0 – 3,2) |
| > 40 Std. | 178 (42,6) | 5,7 (3,5 – 9,3) |
| mikroskopisch positive Indexperson | | |
| und hustend | 76 (58,5) | 10,6 (6,2 – 18,1) |
| und > 40 Std. Kontakt | 98 (48,5) | 18,6 (6,9 – 50,0) |

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

**Tab. 3** Tätigkeiten kategorisiert nach Infektionsgefährdung (nach [16]).

| Kategorie A | Kategorie B | Kategorie C | Kategorie D |
|---|---|---|---|
| **Tätigkeit, Bereich** | | | |
| Tbc-Station, Lungenfachklinik, Lungenfachpraxis, mikrobiologische Labors, die Sputum untersuchen | Bronchoskopien, Kehlkopfspiegelung, Notfallintubation, Sektionen, Tätigkeit auf Infektionsstation, im Rettungsdienst, in Notfallaufnahme, in Geriatrie und Altenpflege, Betreuung von Risikogruppen, Auslandseinsätze in Gebieten mit hoher Inzidenz | Allgemeinkrankenhäuser, Allgemeinarztpraxen, Zahnarztpraxen | alle anderen Tätigkeiten im Gesundheitsdienst und der Wohlfahrtspflege |
| Beweiserleichterung | | | |
| ja, Index nicht nötig | ja, Index nicht nötig | nein, Index nötig, Ausnahmen sind möglich | Index nötig |
| Begründung | | | |
| Infektionsrisiko aufgrund der besonderen Patienten oder Materialien | Infektionsrisiko durch epidemiologische Studien belegt | Infektionsrisiko durch epidemiologische Studien nicht ausreichend belegt. Bei mehreren Patienten mit offener Tbc im Arbeitsbereich kann auf Index verzichtet werden | Infektionsrisiko durch epidemiologische Studien nicht belegt |

schen Charakteristika der IGRAs gegenüber dem THT keinen Vorteil erbringen. Geht man z. B. von einer Sensitivität des THT von nur 72 % und einer Spezifität von 89 % aus und erwartet eine Prävalenz von z. B. nur 2 %, so beträgt der NPW 99 %; nur 1 % der negativ Getesteten wäre falsch-negativ. Dies betrifft auch das erstmalige Testen von Pflegeschülern zu Beginn ihrer Berufstätigkeit, die zuvor meistens kaum exponiert waren [9].

Unter derartigen Voraussetzungen ist die Durchführung eines THT, sofern noch eine hinreichende Erfahrung mit der intrakutanen Durchführung des THT besteht, als gleichwertig zu betrachten. Hiervon ausgenommen sind aber Personen, bei denen im Heimatland eine BCG-Impfung durchgeführt wurde und bei denen, auch wenn keine Exposition bestand, aufgrund der möglichen Kreuzreaktion mit einem falsch-positiven THT gerechnet werden muss.

## Kann ein IGRA-Test eine spätere Erkrankung vorhersagen?

In der Regel entwickeln etwa die Hälfte der später an Tuberkulose Erkrankten ihre Tuberkulose bereits in den ersten 2 Jahren nach frischer Infektion. Diese Annahme wurde in einer vor wenigen Monaten veröffentlichten, retrospektiven 10 Jahres-Kohortenstudie (2002 – 2011) [10] mit einer Auswertung der Kontaktpersonen von Lungen-TB-Patienten durch den Public Health Service Amsterdam nochmals bestätigt: Als Kriterium einer LTBI galt ein ab 10 mm positiver THT, bestätigt durch einen positiven QFT. Von 739 testpositiven Kontaktpersonen entwickelten 12 eine TB innerhalb von 2 Jahren, und nur 2 weitere Kontaktpersonen erkrankten in den restlichen 8 Jahren des Beobachtungszeitraums.

Es gibt allerdings keine Hinweise darauf, dass kommerzielle IGRAs in der „Vorhersage“ einer Progression zur aktiven TB bei Risikogruppen mit LTBI zuverlässiger sind als der THT: Im systematischen Review von Rangaka et al. [11] war das Risiko einer späteren TB bei positivem IGRA gegenüber einem negativen IGRA-Befund zwar doppelt so hoch und im Gegensatz zu demjenigen eines positiven THT auch signifikant erhöht; eine Vorhersage über das Auftreten einer TB binnen zweier Jahre erlaubte dies jedoch nicht. In einer anderen Meta-Analyse [12] war der gepoolte PPV für eine Progression mit 6,8 % bei unbehandelten Hochrisikopersonen zwar ebenfalls höher als der PPV des THT mit 2,4 %. Dies bedeutet jedoch zugleich, dass auch bei den IGRA-Positiven immerhin 93,7 % der testpositiven Kontaktpersonen nicht erkrankten. Auch in immunsupprimierten Subgruppen mit positivem IGRA sind in diesem Zeitraum keine höheren Inzidenzen zu erwarten [13]. Lediglich IGRA-positive Kontaktpersonen mit maximal hohen IFN-γ-Spiegeln weisen anscheinend auch ein deutlich höheres Risiko auf zu erkranken als „Nur“-Test-positive [12, 14]. Frühere Hoffnungen, dass IGRAS gleichsam als Biomarker in der Lage wären, die „Nur“-Infizierten von denjenigen zu unterscheiden, die auch erkranken, haben sich daher nicht erfüllt.

## Welche BiG sollten mittels IGRAs untersucht werden?

Beschäftigte im Gesundheitswesen (BiG) erkranken zwar nur noch selten an einer aktiven TB, wenn sie aber an einer TB erkranken, ist die Ursache, also die Übertragung der TB, überwiegend beruflich bedingt [15].

Typische Bereiche oder Situationen, in denen ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Beschäftigung im Gesundheitswesen angenommen werden kann, sind in **Tab. 3** (modifiziert nach [16]) wiedergegeben. Da die aktive Tuberkulose selten geworden ist und nicht generell für alle Tätigkeiten im Gesundheitswesen ein erhöhtes Risiko für eine *M.tb.*-Infektion besteht, ist es wegen des dann zu erwartenden niedrigen PPW nicht sinnvoll, alle BiG regelmäßig auf LTBI zu untersuchen.

Mit der sich verändernden, günstigen Inzidenzlage in Deutschland wurde, nicht zuletzt um unnötige Röntgenuntersuchungen aufgrund eines falsch positiven LTBI-Testes zu vermeiden, dementsprechend ein Paradigmenwechsel hin zu anlassbezogenen Angebotsuntersuchungen nach dem Verdacht auf eine berufliche Exposition gegenüber M.tb. vorgenommen. Seit dem 1.1.2010 wurde die Biostoffverordnung durch die Verordnung zur Arbeitsmedizinischen Vorsorge (ArbMedVV) vom 18. Dezember 2008, BGBl. I S. 2768, zuletzt geändert am 23. Oktober 2013, BGBL. I S. 3882 ergänzt: „Wenn als Folge einer Exposition gegenüber biologischen Arbeitsstoffen mit einer schweren Infektion oder Erkran-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

kung gerechnet werden muss und Maßnahmen der postexpositionellen Prophylaxe möglich sind“ (§5 Abs. 2 i. V. m. Teil 2,2 Angebotsvorsorge 2 ArbMedVV), ist den Beschäftigten zu Lasten des Arbeitgebers unverzüglich eine Vorsorge nach §15 Abs. 2 Nr. 4 (Vorsorge aus besonderem Anlass) anzubieten.“

Es kann davon ausgegangen werden, dass diejenigen, die eine Tätigkeit im Gesundheitswesen neu beginnen und keine Risikofaktoren für eine LTBI haben, in der Regel nicht infiziert sind, so dass bei BiG eine Indikation für einen „Nullwert“ vor Aufnahme der Tätigkeit ohne konkrete Exposition nicht besteht. In einer neueren Studie war bei Pflegeschülern der QFT nur selten positiv (2%) und diejenigen, die positiv waren, hatten Risikofaktoren für eine LTBI (TB in der Familie, Migration aus einem Hochprävalenzland) [9].

## Wann sollten BiG mittels IGRAs untersucht werden?

Regelmäßige Pflichtvorsorge ist gemäß Teil 2,1 der ArbMedVV nur noch bei Beschäftigten in Tuberkuloseabteilungen und anderen pneumologischen Einrichtungen oder Forschungseinrichtungen/Laboratorien, die regelmäßig Kontakt zu infektiösen Patienten oder Materialien haben, vorgesehen. Durch die Änderung der ArbMedVV ist nunmehr jedoch nur noch die regelmäßige Beratung Pflicht. Der Beschäftigte kann selber entscheiden, ob er einer Untersuchung zustimmt oder nicht. Das hat den Vorteil, dass rituelle jährliche Röntgenuntersuchungen nach einem positiven THT in der Anamnese oder nach einem positiven IGRA bei diesen Beschäftigten mit einer niedrigen LTBI-Prävalenz [9] nun vermieden werden können und risikoadaptierte Vorgehensweisen in Absprache mit dem aufgeklärten Beschäftigen möglich sind.

Bei seriellem Testen desselben Beschäftigten in jährlichen oder mehrjährigen Abständen über einen längeren Zeitraum ist jedoch immer mit Variabilitäten des Testergebnisses zu rechnen, die bereits vor der Einführung der IGRAs für den THT gut dokumentiert waren [17], nämlich mit dem Phänomen der Konversion am Beispiel eines zuvor negativen Tests (in den positiven Bereich oberhalb des jeweils gewählten Grenzwertes) bzw. umgekehrt mit der Reversion eines zuvor positiven Tests (in den als Test-negativ bewerteten Bereich).

Neben einer im Einzelfall möglichen Elimination der mykobakteriellen Belastung oder einer auch nur vorübergehenden individuellen Verminderung der T-Zell-Reaktivität gegenüber mykobakteriellen Antigenen [17] kommt die testtheoretische Problematik von Screeningtests mit suboptimaler Sensitivität und Spezifität als ein weiterer Erklärungsansatz in Betracht [18]: Bei konstanter Sensitivität (Se) und Spezifität (Sp) ist bei Nachtesten oder gar seriellem Testen über einen längeren Zeitraum in Abhängigkeit von der jeweiligen Infektionsprävalenz grundsätzlich eine Konversionsrate von (1-NPW) (Se)+NPW (1-Sp) sowie eine Reversionsrate von PPW (1-Se)+(1-PPW) (Sp) zu erwarten ([18], siehe **Tab. 4**).

Die sich hieraus ergebenden Interpretationsschwierigkeiten verdeutlicht eine kürzlich publizierte Kohortenstudie mit 5347 Adoleszenten zwischen 12 und 18 Jahren aus dem Hochinzidenzland Südafrika [19]: Zu Studienbeginn waren dort 2751 (51,4%) bzw. 2987 (55,8%) der Adoleszenten QFT- bzw. THT-positiv. Eine Chemoprävention wurde entsprechend der südafrikanischen Empfehlungen, bei denen eine Isoniazid-Gabe nur auf HIV-positive Kontaktpersonen oder Kinder unter 5 Jahren beschränkt sind, nicht angeboten. Das jährliche Reversionsrisiko für den QFT bzw. den THT betrug 5,1% und 4,1%, das jährliche Konversionsrisiko sogar 14,0% und 13,0%. 23,7% der Adoleszenten, die mit ihrem QFT zwischen Tag 0 und 360 konvertierten, hatten nach 720 Tagen wieder ein negatives Ergebnis. 26% derjenigen Adoleszenten, die nach einem initial negativen THT mit ihrem 2. THT nach 90 Tagen positiv (5 mm als Cut-off) waren, waren in der Wiederholung nach 260 Tagen wieder testnegativ.

**Tab. 4** Erwarteter Anteil an Konversionen bzw. Reversionen beim Nachtesten negativer bzw. positiver IFN-γ-Ergebnisse am Beispiel des QFT (Sensitivität 84,5%, Spezifität 99%), modifiziert nach [17].

| Infektionsprävalenz (%) | PPV (%) | NPV (%) | Erwarteter Anteil an Konversionen (%) | Erwarteter Anteil an Reversionen (%) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 46,0 | 99,8 | 1,1 | 60,5 |
| 5 | 81,6 | 99,2 | 1,7 | 30,8 |
| 10 | 90,4 | 98,3 | 2,4 | 23,5 |
| 20 | 95,5 | 96,2 | 4,1 | 19,3 |
| 50 | 98,8 | 86,5 | 12,3 | 15,5 |

Die Tatsache, dass bei Personen, die zunächst QFT-positiv waren und dann revertierten, die Inzidenz einer späteren aktiven Tuberkulose 8-fach höher war (1,47 Fälle/100 Personenjahre) als bei denjenigen mit einem persistent negativen QFT dokumentiert eher die mögliche Zufallsproblematik des seriellen Testens als eine mangelnde Zuverlässigkeit des IGRA bei der LTBI-Detektion. Reversionen nach Konversion waren in dieser Studie zwar in 52% bei Personen mit einem niedrigen QFT-Ergebnis zwischen 0,35–0,70 IU/mL zu finden; variierten ansonsten aber in einem Wertebereich bis zu 7,58 IU/mL. Eine Einteilung der IFN-γ-Testergebnisse in „Schwach“- oder „Stark“-Positive und eine eventuelle Nachtestung nur der „Schwach“-Positiven zu einem willkürlich gewählten Zeitpunkt ist somit weder aussagekräftig noch sinnvoll, da ein sicherer Zusammenhang zwischen einer bestimmten Höhe des IFN-γ-Testergebnisses und der nachfolgenden Reversion bei Kontaktpersonen bislang nicht nachgewiesen wurde.

Gelegentlich in der Literatur vorgeschlagene Korridore bis zum 8-fachen des herstellerempfohlenen Cut-offs von 0,35 IU/mL mit dem Ziel, etwaige falsch-positive IGRA-Befunde zu vermeiden und nur entsprechend hohe QFT-Befunde als Beleg einer LTBI zu werten [20], führen zwar zu einer weiteren Erhöhung der Testspezifität. Sie bedingen zugleich aber auch eine Verminderung der Sensitivität und schließen testtheoretisch bedingte Variabilitäten ebenfalls nicht aus.

Die mit den seriellen IGRA-Testen von BiG einhergehenden Interpretationsprobleme haben in den USA mit dem Verweis auf das generell niedrige jährliche Infektionsrisiko von unter 1% in den meisten amerikanischen Krankenhäusern schließlich zur Erörterung darüber geführt, ob auf das serielle Testen ohne Kenntnis einer konkreten Exposition bei BiG nicht grundsätzlich verzichtet werden solle [21–24]. Schluger et al. [25] schlagen vor, künftig nur noch ein „at entry“-Screeening bei Neueinstellungen von bereits tätigen BiG vorzunehmen und bei einem positivem IGRA-Ergebnis eine Chemoprävention zu empfehlen. Dessen ungeachtet sind BiG bei konkreter Exposition aufgrund eines dokumentierten Kontaktes zu infektiösen TB-Patienten wie andere Kontaktpersonen auch zu betrachten und entsprechend zu testen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

## Wie gut detektieren IGRAs eine LTBI bei Kindern?

Bei fehlendem Goldstandard einer LTBI gilt nach wie vor die Testpositivität bei aktiver TB als Surrogat für das Vorliegen einer LTBI. Die Performanz von IGRAs bei Kindern unter 5 Jahren, die besonders häufig nach Infektion an TB erkranken, unterscheidet sich hinsichtlich ihrer Sensitivität bei kulturell gesicherter, aktiver TB nicht von derjenigen des THT. Seit den Empfehlungen des DZK von 2011 [7] sind nur wenige, kleinere Studien hinzugekommen und auch die neueste Meta-Analyse von Solai et al. [26] erbringt keine neuen Erkenntnisse. In der kürzlich publizierten südafrikanischen Studie von Mandalakas et al. [27] waren auch bei HIV-positiven Kindern mit aktiver TB die Sensitivität des THT (75 %), des T-Spot.TB (71 %) und des QFT (79 %) vergleichbar. In einer neuen dänischen Studie [28] war die Sensitivität des QFT bei 9 Kindern mit TB sogar 100 %, es zeigte sich bei den getesteten Kindern < 1 Jahren ohne TB aber in 15,6 % (5/32) ein unbestimmbares IGRA-Ergebnis aufgrund einer niedrigen Positivkontrolle. Demgegenüber war die IFN-γ-Produktion als Antwort auf das Mitogen Phythämagglutinin in der Studie von Riazi et al. [29] in allen Altersgruppen (481 Kinder zwischen 6 Monaten und 18 Jahren) adäquat und insbesondere in den jüngsten Altersgruppen (0,5 – 2 11/12 Jahre und 2 – 4 11/12 Jahre) mit 5,9 IU/mL und 5,6 IU/mL sogar höher als in der Altersgruppe der 5 – 9 11/12 Jahre alten Kinder.

Prospektive Vergleichsstudien zur Performanz des THT und von IGRAs in größeren Kollektiven von Kindern mit aktiver TB sind dringend erforderlich, um eine ausreichende statistische Power zu gewährleisten und zu belastbaren Aussagen über mögliche Vor- oder Nachteile der IGRA-Testung zu kommen.

## Interessenkonflikt

R. Diel hat Vortragshonorare bzw. Kongressunterstützung von Oxford Immunotec, Cellestis und Pharmore erhalten.

A. Nienhaus gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur


1 *Diel R, Loddenkemper R, Zellweger JP* et al. Old ideas to innovate tuberculosis control: preventive treatment to achieve elimination. Eur Respir J 2013; 42: 785 – 801
2 *Schaberg T, Bauer T, Castell S* et al. [Recommendations for therapy, chemoprevention and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP)]. Pneumologie 2012; 66: 133 – 171
3 World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva Switzerland: 2015 (WHO/HTM/TB/2015.01)
4 American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: S221 – S247
5 *Diel R, Goletti D, Ferrara G* et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2011; 37: 88 – 99
6 *Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A.* Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. Chest 2010; 137: 952 – 968
7 *Diel R, Loytved G, Nienhaus A* et al. Neue Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees (DZK) für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Pneumologie 2011; 65: 359 – 378
8 *Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K* et al. Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot. TB test in contact investigations for tuberculosis. Chest 2009; 135: 1010 – 1018
9 *Schablon A, Harling M, Diel R* et al. Risk of latent TB infection in individuals employed in the healthcare sector in Germany: a multicentre prevalence study. BMC Infect Dis 201010: 107
10 *Sloot R, Schim van der Loeff MF, Kouw PM* et al. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 1044 – 1052
11 *Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR* et al. Predictive value of interferon-γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012; 12: 45 – 55
12 *Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A.* Predictive value of interferon-γ release assays and tuberculin skin testing for predicting progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. Chest 2012; 142: 63 – 75
13 *Sester M, van Leth F, Bruchfeld J* et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 1168 – 1176
14 *Altet N, Dominguez J, de Souza-Galvão M-L* et al. Predicting the development of tuberculosis with the tuberculin skin test and QuantiFERON testing. AnnalsATS 2015 [Epub ahead of print]
15 *Diel R, Seidler A, Nienhaus A* et al. Occupational risk of tuberculosis transmission in a low incidence area. Respir Res 2005; 6: 35 – 45
16 *Nienhaus A, Brandenburg S, Teschler H,* Hrsg. Tuberkulose als Berufskrankheit – Ein Leitfaden zur Begutachtung und Vorsorge. 3. Auflage Heidelberg: Ecomed; 2012
17 *Nardell EA, Wallis RS.* Here today–gone tomorrow: the case for transient acute tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 734 – 735
18 *Perry S, Sanchez L, Yang S* et al. Reproducibility of QuantiFERON-TB gold in-tube assay. Clin Vaccine Immunol 2008; 15: 425 – 432
19 *Andrews JR, Hatherill M, Mahomed H* et al. The Dynamics of QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Conversion and Reversion in a Cohort of South African Adolescents. Am J Respir Crit Care Med 2015 [Epub ahead of print]
20 *Pai M, Joshi R, Dogra S* et al. T-cell assay conversions and reversions among household contacts of tuberculosis patients in rural India. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13: 84 – 92
21 *Dorman SE, Belknap R, Graviss EA* et al. Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Interferon-g release assays and tuberculin skin testing for diagnosis of latent tuberculosis infection in healthcare workers in the United States. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 77 – 87
22 *Johi M, Monson TP, Johi A* et al. IFN-y release assay conversions and reversions. Challenges with serial testing in U.S. health care workers. Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 296 – 302
23 *Zellweger JP, Rieder HL.* Serial screening for latent tuberculosis infection in healthcare workers in low-risk settings. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189: 3 – 4
24 *Pai M, Banaei N.* Occupational screening of health care workers for tuberculosis infection: tuberculin skin testing or interferon-γ release assays? Occup Med (Lond) 2013; 63: 458 – 460
25 *Schluger NW, Burzynski J.* Variability in interferon gamma release assay results and screening for tuberculosis. A way forward? Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 1256 – 1257
26 *Sollai S, Galli L, de Martino M* et al. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update. BMC Infect Dis 2014; 14 (Suppl. 01): S6
27 *Mandalakas AM, Kirchner HL, Walzl G* et al. Optimizing the Detection of Recent Tuberculosis Infection in Children in a High TB-HIV Burden Setting. Am J Respir Crit Care Med 2015 [Epub ahead of print]
28 *Hermansen T, Lillebaek T, Hansen AB* et al. QuantiFERON–TB Gold In-Tube test performance in Denmark. Tuberculosis (Edinb) 2014; 94: 616 – 621
29 *Riazi S, Zeligs B, Yeager H* et al. Rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children using interferon-gamma release assays (IGRAs). Allergy Asthma Proc 2012; 33: 217 – 226


Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.