

Bern, Oktober 2005

Erkennung der Tuberkuloseinfektion mittels Bluttest (Interferon-gamma)

Information der Kommission „Gamma-Interferon für die Diagnostik der Tuberkulose-Infektion“ der Lungenliga Schweiz zu Handen der kantonalen Lungenligen, Kantonsärzte, Pneumologen und zuständigen Fachpersonen

Mitglieder der Kommission: Th. Bodmer, O. Brändli, J.-P. Janssens, C. Mordasini, L. Nicod, G. Nicolet, F. Quadri, O. Schoch, J.-P. Zellweger

Einleitung

Die Diagnose der latenten Tuberkuloseinfektion stützt sich traditionell auf den Tuberkulintest (Mantoux), dessen Empfindlichkeit und Spezifität allerdings nicht vollständig befriedigen^{1, 2}. Eine identische Sensibilität 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 *M. tbc*, die bei *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-Impfung⁵ oder auf Grund des Kontakts mit Umweltmykobakterien. 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 Empfindlichkeit der Bluttests von 78 bis 100% (je nach verwendetem Test) und bei Kontaktpersonen von Tuberkulosepatienten mit einem positiven Tuberkulintest eine Empfindlichkeit 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 Tuberkulintests⁷ und haben bei Kindern einen besseren positiven und negativen Prädiktionswert als der Tuberkulintest⁸. Gemäss einigen Studien sollen die Bluttests mit dem Vorliegen von noch lebenden Mykobakterien im Körper⁹ und mit dem späteren Risiko einer Tuberkulose-Reaktivierung¹⁰ 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 1.1.05) 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 immunsupprimierenden 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 anfangs 2006) integriert werden.

Interpretation des Tests

Mit dem Bluttest allein kann nicht zwischen einer latenten Tuberkulose Infektion und einer aktiven Tuberkulose unterschieden werden. Beim Vorliegen eines positiven Tests ist es unabdingbar alle anamnesischen 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 betroffen von 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 Tuberkulosereaktivierung 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 falsche Meldungen einer Tuberkuloseinfektion).

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, Eguale 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.

Wo und durch wen werden die Bluttests durchgeführt?

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, Analyza Yverdon, Analyza Neuenburg). Kontaktpersonen: Dr. A. Zellweger, Frau S. Ansermet, Tel. 021 641 61 00.
Vorgehen für Analyse-Anfrage: vgl. Anhang 1
2. Medizinische Analytik AG, Farbweg 9, 3400 Burdorf, Dr. H. Dusch, Tel. 034 420 66 66.
Vorgehen für Analyse-Anfrage: Telefonische Kontaktaufnahme

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.
Vorgehen für Analyse-Anfrage: vgl. Anhang 2
4. Institut für Klinische Mikrobiologie und Immunologie, Frohbergstrasse 3, 9001 St-Gallen. Kontaktperson: Dr. D. Schultze, Tel. 071 494 37 00.
Vorgehen für Analyse-Anfrage: vgl. Anhang 3

Beilage 1 : Analyse-Anfrage T-SPOT.TB®



CH. D'ENTRE-BOIS 2 I
1 0 1 8 LAUSANNE
TÉL. 021 641 61 00
FAX 021 641 61 01

RUE DU VIEUX-MARCHÉ 1 0
1 2 6 0 NYON
TÉL. 022 361 82 61
FAX 022 361 82 13

LABORATOIRES D'ANALYSES MÉDICALES

<input type="checkbox"/> Mme <input type="checkbox"/> Mlle <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Enfant*	Prescripteur :
Nom : _____	
Prénom : _____ Né(e) le : ____ / ____ / ____	
Rue et N° : _____	
NP et Ville : _____	
Tél privé : _____ Tél professionnel : _____	
Caisse maladie : _____	
Facturation à : _____	
*Représentant légal : _____	Copie au Dr : _____
Date et heure du prélèvement : _____	
<input type="checkbox"/> A téléphoner <input type="checkbox"/> A faxer	<input type="checkbox"/> Enquête d'entourage
Renseignements cliniques : <input type="checkbox"/> Ancienne TB <input type="checkbox"/> TB dans la famille <input type="checkbox"/> Contact TB	

■ INFECTION TUBERCULEUSE (T-SPOT TB)

RECOMMANDATIONS ET INSTRUCTIONS POUR LES PRÉLÈVEMENTS CLINISPOT (T-SPOT)

1. Prélever un tube **Vacutainer - CPT** (8 ml de sang natif). La quantité de sang est déterminante pour la réalisation de l'analyse (récolte des leucocytes).
Le tube doit être rempli jusqu'à la base de l'étiquette Vacutainer.
Les tubes de prélèvements (référence 362782, bouchon bleu et noir) sont fournis par le laboratoire.
2. Mélanger délicatement le tube 8 à 10 fois.
3. Garder le tube à température ambiante en évitant les écarts de température.
4. Le prélèvement est stable au maximum 24h. L'acheminement au laboratoire se fait par nos coursiers.
5. L'analyse est réalisée tous les mercredis.
Les tubes doivent être au laboratoire le mercredi avant 13h00.
Le prélèvement peut être réalisé au laboratoire sur rendez-vous le mardi après-midi ou le mercredi matin.

Pour tous renseignements ou informations complémentaires, Madame Dr Ariane Zellweger ou Madame Sandrine Ansermet se tiennent à votre disposition au 021/ 641 61 00.

AMS, juin 2005, 2005 FD TSPOT BBR-AMS

Beilage 2 : Analyse-Anfrage QuantiFERON-TB Gold®



Befundkopie an: _____

Untersuchungsauftrag für latente Tuberkulose-Infektion

Auftraggeber

Freigabe: FBL Dateiname: 31_01_02_0091_fo_Untersuchungsauftrag_fuer_latente_Tuberkulose_Infektion_00003
Verteiler: metas/pa_af_ordner

1/1

Untersuchungsmaterial

Bitte verwenden Sie pro Untersuchung immer ein SEPARATES Auftragsformular und beachten Sie das Merkblatt zur Präanalytik; Fragen richten Sie bitte an Tel. 031 632 3265, int. Sucher 7169.

Auftragsnr.

Entnahmedatum: _____ -zeit: _____

- | | | |
|--|---------------------------|------------------|
| <input type="radio"/> Blut in 3 Röhrchen | 3 Röhrchen: NIL, TBC, PHA | b / tmq3 / mtmq3 |
| <input type="radio"/> Blut in 2 Röhrchen | 2 Röhrchen: NIL, TBC | b / tmq2 / mtmq2 |

Anamnestiche Angaben

Herkunftsland _____

- | | | |
|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| Tuberkulose durchgemacht? | <input type="radio"/> Nein | KlinCode2: tbcn |
| | <input type="radio"/> Ja | KlinCode2: ltbi |

Indikation zur Untersuchung

- | | | |
|--|--|-----------------|
| <input type="radio"/> Eintrittsuntersuchung | KlinCode1: pein | |
| <input type="radio"/> Umgebungsabklärung | KlinCode1: tbck | |
| Expositionsbeginn vor | <input type="radio"/> weniger als 14 Tagen | KlinCode2: exp0 |
| | <input type="radio"/> mehr als 14 Tagen | KlinCode2: exp1 |
| <input type="radio"/> Vor Immunsuppression | KlinCode1: visu | |
| <input type="radio"/> Andere Indikation; welche? | _____ | |

Zum internen Gebrauch

Eingangskontrolle
Ersterfassung
DA Kontrolle
Enderfassung

Materialbestellung: _____ Exp. Auftragsformulare 31_01_02_0091_fo_Untersuchungsauftrag_fuer_latente_Tuberkulose_Infektion_00003



Latente Tuberkulose-Infektion: Merkblatt zur Präanalytik

Testprinzip

Die zur Stimulierung der T-Lymphozyten verwendeten Antigene (ESAT-6, CFP-10 und TB 7.7) sind spezifisch für *M. tuberculosis*-Komplex und fehlen bei den BCG-Impfstämmen und den meisten nicht-tuberkulösen Mykobakterien. Der Nachweis der *M. tuberculosis* spezifischen T-Zell-Reaktivität erfolgt durch die Messung der Interferon- γ -Sekretion.

Material

QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (Cellestis Ltd., Australia):

- Vacuette mit TB-spezifischen Antigenen (TB; roter Deckel)
- Vacuette mit Negativkontrolle (NIL; grauer Deckel)
- Vacuette mit Positivkontrolle (MITOGEN; violetter Deckel)

Die optimale Lagerung der Vacuetten erfolgt zwischen +4°C und 25°C.

Präanalytik

Bitte verwenden Sie für diese Untersuchung das spezielle Auftragsformular *Latente Tuberkulose-Infektion*, das Sie zusammen mit dem Untersuchungs- und Versandmaterial kostenlos bei uns (Telefon 031 632 3265) beziehen können.

Blutentnahme

Eine vollständige Untersuchung umfasst pro Individuum die Entnahme von mind. 2 Vacuetten:

- je 1 ml Blut (schwarze Markierung) in eine Vacuette mit rotem (TB) bzw. grauem (NIL) Deckel

Zur Überwachung hinsichtlich falsch-negativer Analyseergebnisse empfehlen wir, die Entnahme einer dritten Vacuette (MITOGEN) in die Untersuchung einzuschliessen.

Nach Entnahme müssen die Proben durch sorgfältiges, 8-10maliges Überkopfdrehen der Vacuetten gut gemischt (NICHT schütteln!) und anschliessend aufrecht bei Raumtemperatur stehen gelassen werden.

Probentransport

Die Proben müssen **gleichentags** bei uns im Labor weiterverarbeitet werden. Dazu stellen wir in Zusammenarbeit mit unserem Allianzpartner Medics Labor einen regionalen, kostenlosen Abholdienst zur Verfügung. Der Probenabholdienst wird durch das Medics Labor organisiert. Falls Sie an diesem Abholdienst interessiert sind, können Sie sich unter folgender Adresse informieren und anmelden:

Medics Labor
Chutzenstrasse 24
3000 Bern 17
Tel.: 031 372 20 02
E-mail: info@medics-labor.ch
Web-Site: <http://www.medics-labor.ch>

Immundiagnose der Tuberkulose QuantiFERON-TB-Gold

Aufträge an IKMI

Institut f. Klinische Mikrobiologie und Immunologie, Frobergstrasse 3, 9001 St.Gallen

<p><u>Auftraggeber:</u> Institution / Name Kontaktperson Strasse Ort Telefon</p>	<p><u>Probenmaterial:</u> ja nein</p>	<p><u>Präanalytik</u> Immunsuppression: ja nein</p>
<p><u>Patientendaten:</u> Name/Vorname Adresse PLZ/Wohnort Geb. Datum Sex</p>	<p><u>Entnahmedatum:</u> <u>Kostenträger</u> </p>	<p><u>Uhrzeit:</u> Konkordatsnummer </p>

Heparinblut entnehmen (10 ml; ohne Trenngel)

Röhrchen vorsichtig mischen



Innert 12 h muss das Heparinblut im Labor verarbeitet werden können! Einsenden bei Umgebungstemperatur (22°C ± 5°C),

Auswärtige Einsender per **Swiss Kurier Intercity**, (Anruf bis 10.00h, Tel. 0800 888 888, wird abgeholt) auf eigene Kosten



IKMI Labor: Annahme Heparinblut und Ansatz (Stimulation)

**Montag – Donnerstag
08:00 – 17:30 Uhr**

**Testauswertung (Interferon-Messung) und Befundmitteilung
einmal pro Woche**

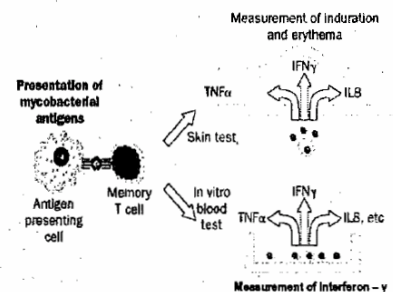
Mittwoch

Abrechnung 70 Taxpunkte (EAL 8334.02 Interferone und andere Zytokine)

Details zur biologischen Grundlage für den Tuberculin Hauttest und zum Quantiferon Assay finden Sie u.a. bei Madhukar Pai, Lee W Riley, and John M Colford Jr, The Lancet Infectious Diseases, Vol 4, December 2004

Legende Abbildung:

TNFα=tumour necrosis factor α; IFNγ=interferon γ;
IL8=interleukin 8.



Nr.18 - Stand 06/05- IKMI
 Auftragsformular1.doc
 Verfasser: Jeanette Ghisleni, D.Schultze
 Redaktion: Dr. med. Detlev Schultze

IKMI
 Frobergstrasse 3, CH-9001 St.Gallen
 Akkreditiert ISO/IEC 17025 (STS 168)
 Zertifiziert ISO 9001 (SQS 12875)

Tel: +41 (0)71 494 3700, Fax: (0)71 494 3785
<http://www.ikmi.ch/> SMTP: info@ikmi.ch
 Copyright: Unter Angabe der Quelle sind einzelne Kopien erlaubt.