

Diagnostik der latenten *Mycobacterium-tuberculosis*-Infektion: weshalb der Tuberkulintest obsolet ist und welche Tests ihn ersetzen¹

Stephan D. Gadola

Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie/Allergologie, Inselspital Bern

Einleitung

Monoklonale Anti-TNF- α -Antikörper (Infliximab [Remicade®], Adalimumab [Humira®]) und rekombinante lösliche TNF- α -Rezeptoren (Etanercept [Enbrel®]) werden erfolgreich zur Behandlung verschiedener Entzündungskrankheiten wie etwa der rheumatoiden Arthritis (RA), der Spondylitis ankylosans, des Morbus Crohn oder der Psoriasis eingesetzt.

Dem unbestrittenen therapeutischen Nutzen dieser Biologika stehen einige sehr schwerwiegende Nebenwirkungen gegenüber, insbesondere die Reaktivierung einer latenten Tuberkulose. Je nach untersuchter Population tritt eine aktive Tuberkulose in bis zu 1,3% der mit Infliximab behandelten RA-Patienten auf, wobei sich eine auffällige Häufung extrapulmonaler und disseminierter Formen feststellen lässt. Dass solche Komplikationen unter einer gewollten therapeutischen Immunsuppression mit TNF- α -Inhibitoren auftreten, ist nicht überraschend. TNF- α , das insbesondere von aktivierten Makrophagen sezerniert wird, ist für die Bildung von Granulomen von essentieller Bedeutung. Genetisch veränderte Mäuse, welchen dieses Schlüsselzytokin fehlt, sind nach der Inhalation von *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) nicht mehr zur Bildung von Granulomen fähig und erliegen schon kleinsten Dosen des Pathogens. Vor einem Behandlungsbeginn mit TNF- α -Inhibitoren muss daher nach Hinweisen für eine latente Infektion mit *Mtb* gesucht werden. Die Diagnose einer latenten *Mtb*-Infektion wurde bisher aufgrund einer eindeutigen Expositionsanamnese, passender röntgenologischer Befunde sowie eines positiven Tuberkulinhauttests (TST; syn. PPD-Test, Mantoux-Test) vermutet. Der TST, dem lange eine grosse Bedeutung zugemessen worden war, muss heute aufgrund verschiedener Fakten als obsolet betrachtet werden.

Weshalb der Tuberkulintest obsolet ist ...

Der TST ist weder genügend sensitiv noch spezifisch, wird in 30% der Fälle nicht zu Ende geführt (d.h., die Induration wird nicht gemessen) und kann nicht beliebig wiederholt werden, auch wenn die Packungsbeilage etwas anderes suggeriert. Die Nachteile des Tuberkulinhauttests überraschen nicht. Tuberkulin, auch PPD (purified protein derivate) genannt, ist ein Proteingemisch, in dem viele Proteine enthalten sind, die in nichttuberkulösen Mykobakterien wie etwa dem *BCG* (*Bacille-Calmette-Guerin*) und in harmlosen saprophytären Mykobakterien vorkommen. Eine Immunreaktion auf Tuberkulin ist demnach nicht gleichbedeutend mit einer Immunreaktion gegen *Mtb*, sondern kann gleichfalls einen *BCG*-Impfstatus oder ein Trägertum von harmlosen saprophytären Mykobakterien anzeigen. In bezug auf die Schweizer Bevölkerung fällt die fehlende Erregerspezifität des Tuberkulins besonders ins Gewicht, da die Jahrgänge bis 1970 noch systematisch mit *BCG* gegen *Mtb* geimpft wurden.

Die Interpretation der Grösse der Hautinduration nach einer intrakutanen Injektion des Tuberkulins (PPD) ist nicht nur aufgrund der fehlenden Erregerspezifität von PPD problematisch. Das Ausmass der Hautinduration kann bei chronischen Entzündungskrankheiten, bei denen erhöhte Gewebe- und Serumkonzentrationen von TNF- α und anderen Zytokinen vorliegen, von antigenunabhängigen Faktoren stark beeinflusst werden. Eine Negativkontrolle des Hauttests, zum Beispiel durch eine intrakutane Injektion eines irrelevanten Proteingemischs (inklusive identischer Zusatzstoffe) auf der Gegenseite, fehlt beim TST-Hauttest ebenso wie eine Positivkontrolle. Dass zudem die präzise intrakutane Injektion eines bestimmten Antigenvolumens stark vom Untersucher abhängig ist, spielt wahrscheinlich ebenfalls eine, wenn auch untergeordnete Rolle.

Beim Tuberkulinhauttest wird zur Steigerung der Sensitivität mancherorts empfohlen, den Test bei ungewissem Resultat zu wiederholen (sog. «Booster»). Aus immunologischer Sicht ist dies schwer nachvollziehbar. Einige der potentesten antigenpräsentierenden Zellen residie-

¹ Dieser für die Schlaglichtnummer zum Jahreswechsel verfasste Beitrag erscheint wegen eines redaktionellen Missgeschicks verspätet.

Wir bitten die Autoren um Entschuldigung.

ren in der Haut. Bei der erstmaligen intrakutanen Injektion von PPD wird das Immunsystem über diese Zellen sehr effektiv sensibilisiert. Bei einer Wiederholung der Immunstimulation muss es zur Immunreaktion kommen, es sei denn, es liegt eine signifikante immunologische Störung vor.

Von allen Schwachpunkten des Tuberkulinhauttests wiegen aber die fehlende Spezifität und Sensitivität am schwersten. Die Sensitivität des Hauttests wird auf ungefähr 65% geschätzt; auffällig häufig versagt der Hauttest gerade bei solchen Patienten, bei denen später bei einer Behandlung mit einem TNF- α -Inhibitor eine disseminierte oder extrapulmonale Tuberkulose auftritt. In Ländern wie Japan, wo noch heute routinemässig mit *BCG* geimpft wird, liegt die Spezifität des Hauttests bei ungefähr 35% – von Spezifität kann da eigentlich keine Rede mehr sein.

... und welche Tests ihn ersetzen

Die Entschlüsselung des genetischen Codes verschiedener Mykobakterien, inklusive *BCG* und *Mtb*, hat direkt zur Identifizierung einer ganzen Gruppe von *Mtb*-spezifischen Proteinen geführt. Zwei Proteine, die eine sehr hohe Spezifität für *Mtb* aufweisen und die auch beim *BCG* fehlen, sind ESAT-6 und CFP-10. In den letzten Jahren wurden zwei Testverfahren für den klinischen Gebrauch entwickelt, welche auf der Erregerspezifität von ESAT-6 und CFP-10 für *Mtb* basieren. Beide Testverfahren werden ex vivo mit einer kleinen Menge heparinisierten Venenbluts durchgeführt, das heisst, sie sind nicht invasiv, und der Aufwand für den Arzt ist minimal (einfache Blutentnahme). Die Patienten müssen nicht ein zweites Mal zum «Ablesen» erscheinen, wodurch untersucherabhängige Faktoren minimiert werden. Diese Tests können im Gegensatz zum PPD-Hauttest beliebig oft wiederholt werden. Bei beiden In-vitro-Testverfahren werden sowohl Negativ- (Stimulation mit irrelevanten Proteinen) als auch Positivkontrollen (Stimulation mit einem T-Lymphozytenmitogen) durchgeführt. Die Sensitivität (etwa 89%) und Spezifität (etwa 98%) beider Testverfahren liegen deutlich über denjenigen des PPD-Hauttests.

Beim QuantiFERON®-Test der Firma Cellestis wird mittels sensitivem ELISA-Verfahren die Menge des Zytokins Interferon gamma nach einer Stimulation mit ESAT-6 und CFP-10 gemessen. Die neueste Generation des Tests, der

QuantiFERON-TB Gold®, besteht aus drei Vaccutainern, in die jeweils 1 ml Patientenblut direkt abgenommen wird. Die Teströhrchen müssen innerhalb von 16 Stunden im Labor eintreffen, um weiterverarbeitet zu werden. Der QuantiFERON-TB Gold® kann auch bei immunsupprimierten Patienten mit chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen benutzt werden (Manuskript in Vorbereitung). Je nach Labor versagt der Test in 5 bis 20% der Fälle, was an der negativen «Positivkontrolle» ersichtlich ist. Um die Anzahl der Testversager beim QuantiFERON-TB Gold® zu minimieren, ist es notwendig, die Vaccutainer nach der Blutentnahme kräftig zu schütteln, weil dadurch die am Röhrchenrand immobilisierten ESAT-6- und CFP-10-Peptide in Suspension kommen.

Das zweite neue Testverfahren, der T-SPOT.TB®, verwendet die *Mtb*-spezifischen Peptide mittels des sogenannten «enzyme-linked immunospot», kurz ELISPOT. Dieser Test detektiert diejenigen T-Lymphozyten, welche nach der Stimulation mit ESAT-6 und CFP-10 Interferon gamma produzieren. Im Gegensatz zum QuantiFERON®-Test wurden für den T-SPOT.TB® noch keine Studien bei immunsupprimierten Patienten durchgeführt. Die ELISPOT-Technologie ist noch wenig verbreitet. Das Testresultat kann theoretisch von Auge abgelesen werden. Für eine untersucherunabhängige Testauswertung bedarf es jedoch eines speziellen ELISPOT-Lesegerätes. Die Firma, die den T-SPO.TB® vertreibt (Oxford Immunotec) behauptet, dass dieser Test dem QuantiFERON® bezüglich Sensitivität überlegen sei, was jedoch ein gewagtes Statement ist und auch nicht auf einem direkten Vergleich der beiden Testverfahren beruht. Immerhin werden ELISA-Verfahren, im Gegensatz zu ELISPOT, schon seit Jahren zur Diagnose vieler verschiedener Infektionskrankheiten erfolgreich eingesetzt. Andererseits gilt immer noch, dass ein eigentlicher Goldstandard für die Diagnose einer latenten Tuberkulose fehlt.

Unabhängig vom jeweiligen Testprinzip – QuantiFERON® oder T-SPOT.TB® – kann sicher davon ausgegangen werden, dass die Tage des Tuberkulinhauttests gezählt sind. Für die Patienten und die behandelnden Ärzte bedeuten die neuen Testverfahren einen klaren Fortschritt bezüglich Praktikabilität und Verlässlichkeit. Davon wird auch die Diagnostik einer latenten Tuberkulose bei immunsupprimierten rheumatologischen Patienten profitieren.

Korrespondenz:
Dr. med. Stephan D. Gadola
Klinik für Rheumatologie und
Klinische Immunologie/
Allergologie
Inselspital
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
stephan.gadola@insel.ch