

Tests zum Nachweis der Interferon-gamma-Produktion

«Interferon Gamma Release Assays» oder IGRA

Minh Khoa Truong^a, dipl. Arzt; Prof. Dr. med. Laurent Nicod^b; Dr. med. Jesica Mazza-Stalder^b;
PD Dr. Vincent Aubert^c; Prof. Dr. med. Peter Vollenweider^a

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

^a Service de médecine interne; ^b Service de pneumologie; ^c Laboratoire d'immunologie et allergie

Fallbeschreibung

Eine 43-jährige Patientin marokkanischer Herkunft wird mit seit einem Monat bestehenden invalidisierenden Schmerzen in Händen, Handgelenken und Knöcheln hospitalisiert. Bei der klinischen Untersuchung ist die Palpation der Metakarpophalangeal- und Handgelenke schmerzhaft. Die Gelenke sind nicht punktierbar und die angefertigten Röntgenbilder ergeben keinen Hinweis auf einen ursächlichen pathologischen Befund. Der Laborbefund zeigt ein C-reaktives Protein (CRP) von 30 mg/l (Referenzwert: <10 mg/l) und eine Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) von 80 mm/h (Referenzwert: <10 mm/h). Rheumafaktor und Anti-CCP-Antikörper sind positiv. Es wird die Diagnose einer Rheumatoiden Arthritis gestellt. Der vor Beginn der immunmodulatorischen Therapie durchgeführte T-SPOT[®].TB fällt positiv aus. Die Patientin ist im Alter von 20 Jahren in die Schweiz immigriert, eine Anamnese bezüglich Ansteckung mit Tuberkulose (TB) ist negativ.

Frage: Wie sieht der nächste Behandlungsschritt aus?

- Es handelt sich um ein falsch positives Testresultat nach wahrscheinlich vorangegangener Impfung der Patientin mit dem Bacille-Calmette-Guérin-Impfstoff (BCG).
- Zum Ausschluss einer aktiven TB muss ein Thorax-Röntgenbild angefertigt werden.
- Es handelt sich um eine aktive TB und eine antituberkulöse Vierfachtherapie muss eingeleitet werden.
- Es handelt sich um eine latente TB und eine Behandlung mit Rifampicin muss eingeleitet werden.

Antwort:

Die richtige Antwort ist b.

Diskussion

Epidemiologie

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt die Anzahl der latenten TB-Fälle weltweit auf etwa 1,7 Milliarden, dies entspricht 23% der gesamten Weltbevölke-

rung [1]. Nach Kontakt mit dem Erreger *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) bleiben etwa 90% der betroffenen Personen asymptomatisch, wobei die Infektion eliminiert oder in Form einer latenten TB dauerhaft unter Kontrolle gehalten wird. In 5% der Fälle entwickelt sich binnen zwei Jahren eine aktive TB, insbesondere bei Kindern unter fünf Jahren und immunsupprimierten Patienten. In den übrigen 5% der Fälle entwickelt sich eine spätere Infektion aufgrund einer Schwächung des Immunsystems [1, 2].

Funktionsweise der IGRA

Zum Nachweis latenter TB-Infektionen (LTBI) gibt es einerseits den Tuberkulin- oder Mantoux-Test (THT), andererseits Bluttests zum Nachweis einer Interferon-gamma-(IFN- γ -)Produktion («Interferon Gamma Release Assays» [IGRA]). Hierbei ist wichtig zu verstehen, dass beide Tests nicht direkt das Mykobakterium, sondern die zeitverzögerte zelluläre Immunantwort nachweisen. Auf den THT soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden. Seine Unzulänglichkeit besteht bekanntermassen hauptsächlich in falsch positiven Testresultaten bei mit BCG geimpften Patienten oder nach Infektionen mit nicht tuberkulösen Mykobakterien (NTM). Bei IGRA handelt es sich um In-vitro-Tests zum Nachweis von spezifischen Effektor-T-Lymphozyten, die nach Sensibilisierung durch MTB IFN- γ produzieren. Die hierbei verwendeten Antigene sind MTB-spezifisch und kommen bei der Mehrzahl der NTM nicht vor [3].

Auf dem Schweizer Markt sind zwei IGRA-Tests erhältlich: der T-SPOT[®].TB (verrechenbarer Tarif: 129 CHF) und der QuantiFERON[®].TB, dessen ältere Generation Gold-In-Tube (QFT-GIT; 129 CHF) zunehmend durch die neue Generation Gold Plus (QFT-Plus; 100 CHF) ersetzt wird. Das vom Patienten entnommene Vollblut wird hierbei zeitgleich in Röhrchen mit Antigenen sowie in Negativ- und Positiv-Kontrollröhrchen inkubiert. Der T-SPOT[®].TB verwendet die ELISPOT-Technologie, das Ergebnis wird in Anzahl stimulierter T-Lymphozyten pro 250 000 Zellen in «spot forming units» (SFU) ange-



Minh Khoa Truong

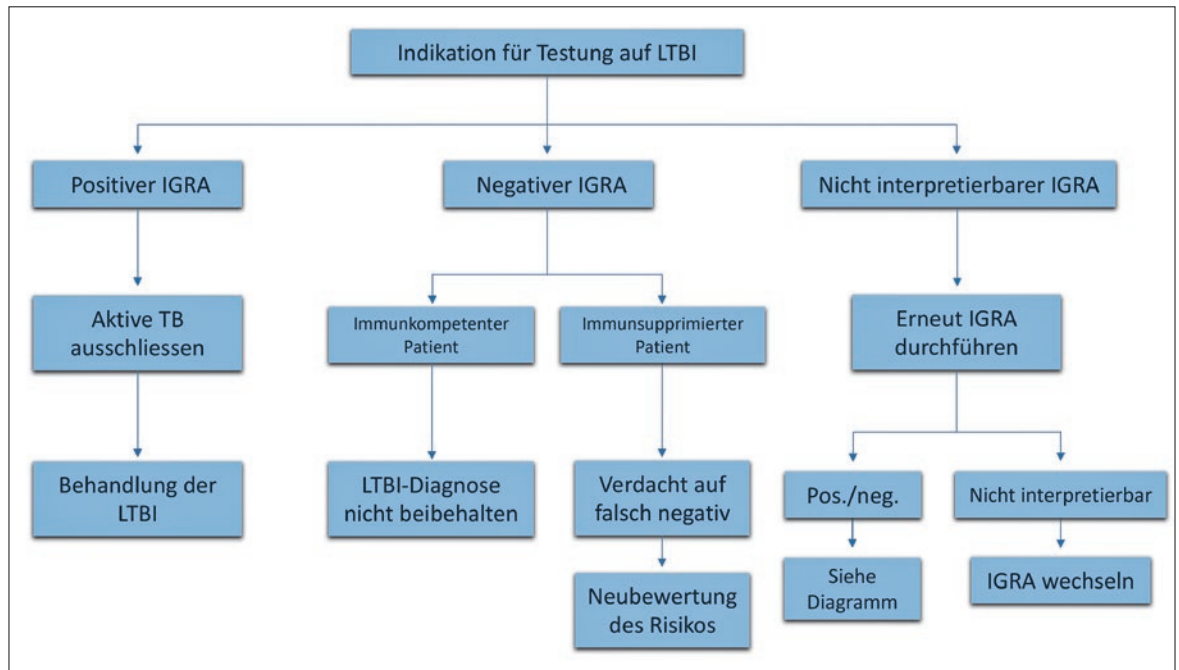


Abbildung 1: Vorgehensweise bei der Interpretation der «Interferon Gamma Release Assays» (IGRA) bei Patienten aus Ländern mit niedriger Tuberkulose-(TB-)Prävalenz. LTBI: latente Tuberkulose-Infektion.

geben. Bei den QuantiFERON®-Tests erfolgt die quantitative Messung des freigesetzten IFN- γ mittels der ELISA-Methode in UI/ml [3, 4].

Interpretation der Tests

Die Ergebnisse der IGRA können positiv, negativ oder nicht interpretierbar ausfallen. Letztere Kategorie beinhaltet die indeterminierten (QFT) und ungültigen Testergebnisse (T-SPOT®.TB), definiert durch eine starke Reaktion in der Negativkontrolle oder – das Gegenteil – eine nur schwache Reaktion in der Positivkontrolle. Das Ergebnis wird als «borderline» qualifiziert, wenn es knapp unterhalb des vom Fabrikanten definierten Schwellenwertes liegt. Patienten mit einem nicht interpretierbaren IGRA müssen mit demselben IGRA nachgetestet werden. Im Falle zweier nicht interpretierbarer IGRA sollte mit einem anderen IGRA-Typ getestet werden (Abb.1).

Bei der Durchführung der Tests sollte darauf geachtet werden, dass die Angaben des Herstellers bezüglich Volumens der Blutprobe, Reihenfolge der Röhrchenbe-

füllung und deren Handhabung genauestens befolgt werden, um Fehlerquellen der IGRA zu minimieren. Die Inkubationszeit für QuantiFERON® beträgt 16 Stunden, bei T-SPOT®.TB sind es unter Verwendung von «T-Cell Xtend»-Reagenz 48 Stunden.

Auch muss beachtet werden, dass ein IGRA nach vorheriger Durchführung eines THT aufgrund einer Immunaktivierung falsch positiv ausfallen kann, wenn zwischen den zwei Tests mehr als drei Tage liegen [3].

Aussagekraft der Tests

Tabelle 1 zeigt die statistische Güte der Tests in Niedriginzidenzländern. In Ermangelung eines «Goldstandards» für die Diagnostik einer LTBI entsprechen die Werte demnach einer Hochrechnung. Die Sensitivität wird durch die mikrobiologisch bestätigten aktiven TB-Fälle bemessen, die Spezifität auf Basis einer Population mit geringem Infektionsrisiko, das heisst in einer Niedriginzidenzregion und ohne Anamnese. Die Spezifität der IGRA liegt über 95%. Die Sensitivität von QuantiFERON® der neuen Generation ist höher als die der älteren Generation (94% vs. 81%) und erreicht hiermit die Sensitivität von T-SPOT®.TB. [3, 4].

Übereinstimmend mit dem natürlichen Risiko einer Krankheitsaktivierung entwickelt die grosse Mehrheit der Patienten mit positivem Testergebnis erwiesenermassen keine aktive TB (>95%). IGRA sollten daher nur bei Patienten durchgeführt werden, bei denen im Falle eines positiven Testergebnisses eine Therapie der LTBI

Tabelle 1: Aussagekraft der «Interferon Gamma Release Assays» (IGRA) (nach [3, 4]).

Statistische Gütekriterien der Tests		
	Sensitivität	Spezifität
T-SPOT®.TB	92%	98%
QuantiFERON®-TB Gold-In-Tube	81%	99%
QuantiFERON®-TB Gold Plus	94%	96%

Tabelle 2: Entwicklungsrisiko einer aktiven Tuberkulose (TB) und Indikationen für die Durchführung von «Interferon Gamma Release Assays» (IGRA) gemäss Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (nach [5, 6]).

Risiko	Empfehlung WHO
Hohes Risiko	Empfohlen
Kürzlicher Kontakt mit einem Fall kontagiöser TB	
HIV-Patienten	
Organ- oder Knochenmarktransplantationen	
Dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz	
Silikose	
Immunsuppressive Behandlung (anti-TNF α)	
Mässiges Risiko	Zu evaluieren
Populationen mit dem Risiko einer HIV-Koinfektion: Häftlinge, Obdachlose, intravenös Drogenabhängige	
Radiologische sichtbare Spätfolgen einer nicht oder ungenügend behandelten TB	
Expositionsrisiko im beruflichen Rahmen	
Migranten aus Ländern mit hoher TB-Prävalenz	
Geringes Risiko	Nicht empfohlen
Diabetes	
Mangelernährung	
Tabakkonsum	
Übermässiger Alkoholkonsum	

vorgesehen ist. Der sehr hohe negative prädiktive Wert der IGRA (99% bei QFT-GIT und 98% bei T-SPOT®.TB) erlaubt die Annahme, dass ein immunkompetenter Patient, wohnhaft in einer Niedriginzidenzregion, im Falle eines negativen Testergebnisses und bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit keine aktive TB entwickeln wird [3].

Indikationen für IGRA

Tabelle 2, adaptiert nach den WHO-Empfehlungen, zeigt die Hauptindikationen für IGRA in Ländern mit niedriger TB-Inzidenz (weniger als 100 Fälle/100 000 Einwohner). Die Einstufung erfolgt hierbei nach Risiko, eine aktive TB zu entwickeln.

Bei der Ermittlung des Umfeldes einer an TB erkrankten Person sollten die kürzlich exponierten Kontaktpersonen getestet werden, weil sie ein erhöhtes Risiko tragen, selbst innerhalb der nächsten zwei Jahre an TB zu erkranken. Die Lungenliga Wallis, die vom Kantonsarzt mit der Erfassung der Fälle beauftragt ist, sieht bei erwachsenen immunkompetenten Personen acht Wochen nach Exposition eine Testung vor. Ein vor diesem Zeitpunkt durchgeführter Test kann falsch negative Ergebnisse erbringen. Immunsupprimierte Personen und Kinder unter fünf Jahren sollten sofort nach Exposition klinisch evaluiert werden [1].

HIV-positive Personen haben ein um 10- bis 110-fach erhöhtes Risiko, nach Neuinfektion oder durch Reaktivierung eine aktive TB zu entwickeln [5]. Jedoch muss die verminderte Sensitivität der IGRA bei diesen Patienten berücksichtigt werden, die beim QFT-GIT (61%) stärker ins Gewicht fällt als beim T-SPOT®.TB (72%). Die

Erklärung hierfür liegt in der Korrelation der Sensitivität mit der Anzahl der CD4⁺-Lymphozyten. Beim T-SPOT®.TB vermag der technische Prozess der Zellzählung dieses Phänomen besser auszugleichen. Selbst im Falle eines negativen Testergebnisses muss bei HIV-positiven Personen nach erwiesener Exposition das klinische Risiko also genauestens evaluiert und gegebenenfalls mit einer präventiven Therapie begonnen werden. Es sei vermerkt, dass ab einer Anzahl von <200 Zellen/mm³ bei seropositiven Patienten die Anzahl der nicht interpretierbaren Testergebnisse ansteigt [3].

Andere Hochrisikosituationen, in denen ein IGRA durchgeführt werden sollte, sind vor allem Organ- oder Knochenmarktransplantationen, terminale dialysepflichtige Niereninsuffizienz und Silikose [5, 6].

Die Indikation zur Testung mittels IGRA vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie obliegt vor allem der Einschätzung durch Experten. Abgesehen vom Reaktivierungsrisiko einer LTBI unter Gabe von anti-TNF α ist über das effektive Risiko der anderen Therapeutikaklassen wenig bekannt [7]. Auch sei vermerkt, dass bei einer Lymphopenie von <0,5 G/l die Anzahl der nicht interpretierbaren Testergebnisse ebenfalls ansteigt [5].

Die Durchführung eines IGRA sollte in Populationen mit dem Risiko einer Koinfektion mit HIV in Betracht gezogen werden (Tab. 2). Patienten mit radiologisch sichtbaren Spätfolgen einer nicht oder nur ungenügend behandelten TB mit fibrotischen Lungenläsionen tragen ebenfalls ein mässiges Risiko. Bei Personen mit einem erhöhten Expositionsrisiko im professionellen Rahmen sowie bei Migranten aus Ländern mit hoher

TB-Prävalenz ist die Evaluation einer Testung aufgrund des Risikos einer kürzlichen Infektion und damit Entwicklung einer aktiven Erkrankung erforderlich [5, 6]. Nach einmaliger Durchführung ist die routinemässige Nachtestung besonders bei Pflegepersonal nicht empfehlenswert. Es besteht das Risiko einer Konversion und Reversion, die Veränderungen der Immunantwort über die Zeit geschuldet ist [1].

Die in Tabelle 2 aufgelisteten Niedrigrisikosituationen rechtfertigen laut Empfehlungen der WHO in sich selbst keine Testung mit IGRA [5, 6].

Es sei vermerkt, dass in den Empfehlungen der amerikanischen «Centers for Disease Control and Prevention» (CDC) zusätzliche Risikofaktoren erfasst sind, die zu einer Reaktivierung einer LTBI führen können und somit eine Testung rechtfertigen: pulmonale, zerebrale und ORL-Neoplasien; maligne Hämatopathien; Status nach Gastrektomie oder ileojejunalem Bypass, Kortikosteroidtherapie mit einer täglichen Dosis, die ≥ 15 mg Prednison entspricht [8]. Wenig aussagekräftige Daten liegen indes für eine Indikation vor Beginn einer Chemotherapie vor. Hier müssen grundsätzlich die Risiken der Therapie einer LTBI zusätzlich zur onkologischen Behandlung abgewogen werden.

Für IGRA nicht geeignete Situationen

In bestimmten Situation ist die Durchführung eines IGRA nicht zielführend – dies gilt insbesondere bei Kindern unter fünf Jahren. Die Studien zeigen eine hohe Anzahl nicht interpretierbarer Testergebnisse und die Sensitivität reicht nicht aus, um die Anwendung eines IGRA anstelle eines THT zu rechtfertigen [3].

Des Weiteren sind die IGRA nicht geeignet, um eine aktive TB auszuschliessen, egal ob pulmonal oder extrapulmonal, da der negative prädiktive Wert für eine aktive Erkrankung unzureichend ist. Grundsätzlich dürfen IGRA nicht als Teil eines Gesundheitschecks oder einer Abklärung eines Fiebers unbekannter Ursache (FUO) verwendet werden. In der geriatrischen Population sind IGRA aufgrund der erhöhten LTBI-Inzidenz nicht empfehlenswert. Auch zur Verlaufsbeurteilung der Wirksamkeit einer Therapie sind die Tests nicht geeignet [3].

Schlussfolgerung

Bei unserer Patientin, die weder Husten noch Auswurf noch B-Symptomatik aufweist, gibt es kein klinisches Argument für eine aktive TB, weder pulmonal noch extrapulmonal, und das Thoraxröntgenbild ist unauffällig. Wir können hiermit eine aktive TB ausschliessen und die Diagnose einer LTBI stellen. Eine medikamentöse Behandlung mit Rifampicin für vier Monate wird eingeleitet. Parallel wird eine Behandlung mit Methotrexat begonnen, unter regelmässiger Überwachung der Leberwerte aufgrund der kombinierten Hepatotoxizität. Nach sechs Monaten zeigt sich keine Verbesserung der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis, sodass eine Medikation mit anti-TNF α (Infliximab) eingeleitet wird.

In der Schweiz sind IGRA die Tests erster Wahl zum Nachweis der LTBI. Einzige Indikation für den THT bleibt die Testung bei Kindern unter fünf Jahren. Mithilfe der IGRA wird eine zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (Typ-IV-Allergie) nachgewiesen. Ihre Anwendung erfordert eine genaue Kenntnis ihrer Aussagekraft, Indikationen und Anwendungsgrenzen. Getestet werden sollte nur dann, wenn im Falle eines positiven Ergebnisses eine Therapie der LTBI vorgesehen ist.

Verdankung

Die Autoren danken Prof. Gérard Waeber für das Gelesen des Manuskriptes und seine Ratschläge.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Lungenliga Schweiz. Tuberkulose in der Schweiz. Leitfaden für Fachpersonen des Gesundheitswesens. 2019; Version 3.2019.
- 2 Lechartier B, Mazza-Stalder J, Janssens JP, Nicod LP. Infection latente à *M. tuberculosis*, mise à jour 2011. Rev Med Suisse. 2011;7(318):2289–94.
- 3 Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):3–20.
- 4 Sotgiu G, Saderi L, Petruccioli E, Aliberti S, Piana A, Petrone L, et al. QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2019;79(5):444–53.
- 5 Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. Emerg Microbes Infect. 2016;5:e10.
- 6 Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J. 2015;46(6):1563–76.
- 7 Vongthilath R, Gasche-Soccal P, Roux-Lombard P, Janssens JP. Screening for latent tuberculosis infection in immunosuppressed patients not infected with HIV. Rev Med Suisse. 2019;15(671):2105–8.
- 8 Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection – United States, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59(RR-5):1–25.

Korrespondenz:
Minh Khoa Truong,
dipl. Arzt
Service de pneumologie
Centre hospitalier
universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Minh-Khoa.Truong[at]
chuv.ch

Hauptbotschaften

- Die «Interferon Gamma Release Assays» (IGRA) weisen die T-Zell-vermittelte Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (Typ-IV-Allergie) nach Kontakt mit *Mycobacterium tuberculosis* nach.
- Sie sollten nur bei Patienten durchgeführt werden, bei denen im Falle einer positiven Testung eine Behandlung der latenten Tuberkulose vorgesehen ist.