

Neue Blutanalyse für das Tuberkulose-Screening : Das Ende des Mantoux-Tests ?

N. Troillet, F. Bally, E. Dayer, Zentralinstitut der Walliser Spitäler und CONSILIA, Sitten

Die Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* betrifft 30% der Weltbevölkerung und bleibt meistens latent und nicht übertragbar. Zehn Prozent der infizierten Personen entwickeln in ihrem Leben eine Krankheit, d.h. eine aktive Tuberkulose, die dann auch übertragbar werden kann. Das Krankheitsrisiko ist höher bei Kindern, bei Immunsupprimierten und während der ersten zwei Jahre nach Erstinfektion. Jährlich sterben zwei Millionen Menschen weltweit an Tuberkulose [1,2]. Es ist deshalb nicht nur wichtig für das betroffene Individuum, sondern auch im Interesse der öffentlichen Gesundheit, eine latente Infektion zu erkennen. Der Mantoux-Test war bislang die einzige Möglichkeit, die Diagnose einer latenten Infektion zu stellen. Neue und jetzt erhältliche Tests haben ein wichtiges Potential zum Fortschritt in der Diagnose der Tuberkulose [2].

DER TUBERKULINTEST NACH MANTOUX

Dieser Test wurde 1890 eingeführt und basiert auf der intradermalen Injektion von Tuberkulin, einem aus *M. tuberculosis* gewonnenen Antigengemisch, wovon Anteile auch bei *M. bovis* BCG und anderen nicht tuberkulösen Mykobakterien vorkommen. Eine positive Reaktion muss nicht unbedingt Folge einer Tuberkulose sein und kann auch nach BCG-Impfung oder nach Infektion mit Umgebungs-Mykobakterien zustande kommen. Die schlechte Spezifität dieses Tests und eine mögliche systemische Reaktion nach einem vorhergehenden Test (*Booster*-Effekt) haben damit eine hohe Anzahl falsch positiver Resultate zur Folge. Darüber hinaus ist das Ausführen des Tests relativ anspruchsvoll und das Ablesen mit einer hohen Variabilität beim gleichen oder bei verschiedenen Beobachtern behaftet.



Abbildung 1: Der Mantoux-Test : ein Akt, der verschwinden wird ?

NEUE BLUT-TESTE

Jetzt gibt es Alternativen zum Mantoux-Test. Es handelt sich dabei um *in vitro* ausgeführte Tests die entweder per ELISA (QuantIFERON-TB, Cellestis Ltd) oder ELISPOT (T-SPOT TB, Oxford Immunotec) die Interferon- γ -Produktion von stimulierten Lymphozyten einer mit *M. tuberculosis* in Kontakt gekommenen Person messen. Die zur Stimulation verwendeten Antigene (CFP-10 und ESAT-6) sind spezifischer für *M. tuberculosis* als Tuberkulin.

Sie werden durch eine frühere BCG-Impfung oder Kontakt mit Mykobakterien der Umgebung ausser *M. kansasii*, *M. marinum* und *M. szulgai* nicht beeinflusst. Letztere Mykobakterien können nur selten für eine Infektion verantwortlich sein. Da der Test nicht am Probanden durchgeführt wird, kann er jederzeit wiederholt werden, ohne Befürchtung eines *Booster*-Effektes.

Gemäss den vorliegenden Studien liegt die Sensitivität dieser Tests zwischen 80 und 100%, die Spezifität zwischen 92 und 100% [2,3]. Die Sensitivität könnte 90% auch bei HIV-Infizierten erreichen. Damit wird der Mantoux-Test in der richtigen Erkennung einer Tuberkulose klar übertroffen (Odds-Ratio 63 gegen 7). Sie können allerdings allein nicht zwischen einer latenten Tuberkulose und einer Krankheit bei aktiver Tuberkulose unterscheiden. Sie kosten zurzeit 117 Punkte, was aber kosteneffizient ist, wenn man die, durch falsch positive Mantoux-Tests verursachten, unnötigen Kosten einrechnet. [4]

	VORTEILE	NACHTEILE
Mantoux-Test	Keine technische Einrichtung notwendig Grosse Erfahrung Kosten (?)	Unspezifisch Nicht sensitiv bei Immunsuppression Schlechte Reproduzierbarkeit <i>Cut-off</i> variiert (5, 10 oder 15 mm) <i>Booster</i> -Effekt Zwei Konsultationen Trainiertes Personal notwendig
Blut-Tests	Einfache Blutentnahme Ausgezeichnete Spezifität Sensibel bei Immunsuppression (?) Ausgezeichnet reproduzierbar Klarer <i>Cut-off</i> (positiv/négativ) Kein <i>Booster</i> -Effekt	Wenig Erfahrung Technisch eher komplex (1 - 2 mal/Woche im Labor) Schneller Transport der Probe ins Labor (lebende Zellen) Kosten (?)

Table 1: Vor- und Nachteile des Mantoux-Tests und der Blut-Tests bei der Diagnose der Tuberkulose.

INDIKATIONEN FÜR DIE NEUEN BLUT-TESTS

Laut Bundesamt für Gesundheitswesen sind diese Tests *a priori* zum Tuberkulose-Screening in folgenden Situationen anzuwenden:

- Nach kurz zurückliegender Exposition (Umgebungsuntersuchung)
- Positiver Mantoux-Test ohne klare Diagnose
- Klinischer oder radiologischer Verdacht auf aktive Tuberkulose
- Untersuchungen bei Immunsuppression oder vor immunsuppressiver Behandlung (Transplantation, Anti-TNF-Behandlung).

Die Schweizer Lungenliga empfiehlt vorerst zweizeitig vorzugehen, d.h. den Bluttest zur Bestätigung eines positiven Mantoux-Tests einzusetzen, um damit die Anzahl falsch positiver Resultate zu vermindern. Bei Immunsupprimierten, Kindern unter 5 Jahren und Betagten könnte es empfehlenswert sein, den Blut-Test direkt zu gebrauchen.

BLUTENTNAHME (T-SPOT TB™)

Vollblut muss in einem speziellen Röhrchen (Vacutainer CPT), das vom Labor zur Verfügung gestellt wird, entnommen und möglichst rasch eingeschickt werden, damit die Lymphozyten-Kultur innert 24 Stunden angesetzt werden kann.

Wir empfehlen die Blutentnahme **Mittwochs** durchzuführen. **Eine Voranmeldung** (Tel. 027 603 4842) ist notwendig und das Blut sollte innert 2 Stunden im Labor eintreffen. Das Resultat ist dann innert 48-72 Stunden verfügbar.

REFERENZ-LITERATUR

- [1] Kaufman SHE. Robert Koch, the Nobel prize, and the ongoing threat of tuberculosis. *New Engl J Med* 2005; 353: 2423-6.
- [2] Pai M, et al. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761-76.
- [3] Kang YE, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005; 293: 2756-61.
- [4] Bundesamt für Gesundheitswesen. Erkennung der Tuberkuloseinfektion mittels Bluttest (Interferon-Gamma). *BAG Bull* 2005 ; 45 : 822-3.

KONTAKTPERSONEN

Labor und praktische Aspekte :

Dr. med. Eric Dayer eric.dayer@consilia-sa.ch
Einheit für Immunologie, Consilia AG Tel. 027 603 4842

Klinische und epidemiologische Aspekte :

Piquettdienst Infektiologie des
Zentralinstitutes der Walliser Spitäler Tel. 027 603 4700

ANALYSENAUFTRAG UND TRANSPORT

CONSILIA Laboratorien und medizinische Beratung AG
Tel.: 0848 603 603