

AUS DEM LABOR

Anwendung der richtigen Tests

Diagnostik der Tuberkulose

Für die Diagnostik und Therapie der Tuberkulose ist es wichtig zu unterscheiden, ob nach einer aktiven Tuberkulose (Primär- oder Postprimärtuberkulose) oder nach einer latenten Tuberkulose gesucht wird, damit die richtigen Tests zur Anwendung kommen.

Die Tuberkulose ist eine bakterielle Infektionskrankheit, ausgelöst durch obligat humanpathogene Mykobakterien aus dem Mykobakterium-tuberculosis-Komplex (MTC). In den meisten Fällen handelt es sich um *M. tuberculosis*, in weniger als 2% der Fälle um *M. africanum*, *M. bovis*, *M. canettii* oder *M. microti* und als Rarität *M. caprae*. In der Schweiz ist die Tuberkulose mit 472 Tuberkulosefällen im Jahr 2014 bei einer Inzidenz von 5.77/100 000 eine seltene Krankheit (1). Nach der Inhalation von Mykobakterien aus dem MTC kommt es zu einer asymptomatischen Primärinfektion mit einer zellvermittelten Immunantwort in 2–6 Wochen mit anschliessend verschiedenen Verlaufsformen. Nach der Primärinfektion entwickeln bis zu 13% der Infizierten innerhalb von 2 Jahren eine symptomatische Tuberkulose (Primärtuberkulose). Unter Immunsuppression ist die Progressionsrate für eine symptomatische Tuberkulose deutlich höher. Bei den restlichen Infizierten kommt es zu einer latenten Tuberkulose mit zellvermittelter Kontrolle der Mykobakterien. Jahre bis Jahrzehnte nach der Primärinfektion kann es zu einer Reaktivierung kommen (Postprimärtuberkulose). Das Risiko für eine Reaktivierung ist bei einer Immunsuppression auch längerfristig erhöht. Für die Diagnostik und Therapie der Tuberkulose ist es wichtig zu unterscheiden, ob eine latente Tuberkulose oder eine aktive Tuberkulose (Primär- oder Postprimärtuberkulose) gesucht wird.

Diagnostik der latenten Tuberkulose-Infektion (LTBI)

Für die Diagnose einer LTBI gibt es keinen Goldstandard. Die Diagnose erfolgt durch den Tuberkulin-Hauttest (THT, auch bekannt als Mantoux-Test) oder durch ein Interferon-Gamma-Release-Assay



Dr. med. Fabian Aigner
Zürich

Dr. med. Macé M. Schuurmans, Zürich

(IGRA) mit gleichzeitigem Ausschluss einer aktiven Tuberkulose. Ein Test für eine LTBI sollte nur durchgeführt werden bei Personen mit erhöhtem Risiko für eine Reaktivierung oder bei exponierten Personen mit einem erhöhten Risiko für eine Neuinfektion. Voraussetzung für einen Test ist in jedem Fall die Bereitschaft des Patienten eine präventive Therapie durchzuführen (Tab. 1).

Beim THT wird PPD („purified protein derivative“, unspezifische mykobakterielle Antigene) intrakutan appliziert. Bei sensibilisierten Patienten (allergische Typ IV Reaktion) kommt es innerhalb von 48–72 Stunden zu einer T-Zellaktivierung mit Induration und lokaler Rötung. Bei der Auswertung wird die Induration in der Längsachse in Millimeter gemessen. Die lokale Rötung (Erythem) darf nicht mitgemessen werden. Der Test wird abhängig vom gemessenen Wert der Induration in Millimeter und dem klinischen Kontext als positiv oder negativ beurteilt (Tab. 2). Bei einem positiven Test kann von einer Primärinfektion mit Mykobakterien vor >8 Wochen ausgegangen werden sofern eine frühere Bacille-Calmette-Guérin (BCG)-Impfung ausgeschlossen werden kann. Die Masernimpfung kann vorübergehend (ca. 4 Wochen) und eine Immunsuppression mit kutaner Anergie (z.B. HIV-Infekt) permanent die Tuberkulin-Reaktion vermindern. Deshalb sollte bei kürzlich durchgeführter Masernimpfung der THT 4–6 Wochen später durchgeführt werden (2).

TAB. 1 Indikationen zur Diagnostik der latenten Tuberkulose (LTBI) (9, 11)	
Erhöhtes Risiko für eine neue Tuberkulose-Infektion (alle sollten getestet werden, unabhängig vom Alter)	Relatives Risiko
– Enger Kontakt mit Patient mit aktiver TB*	
– Zufälliger Kontakt mit Patienten mit hoch ansteckender TB*	
– Arbeitnehmer im Gesundheitswesen und andere Berufe mit erhöhtem Risiko für eine Exposition mit einer ansteckenden aktiven TB	
Risiko für eine Reaktivierung	
Hohes Risiko	
– HIV-Infektion	50–110
– Organtransplantation	20–74
– Lymphom, Leukämie, Karzinom im Hals-/Kopfbereich	16
– Postspezifische radiologische Veränderungen ¹⁾	6–19
– Silikose	30
– Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	10–25
– Kürzliche Tuberkuloseinfektion (≤ 2 Jahre)	15
– Jejuniolealer Bypass	27–63
– Biologika ²⁾	1.7–9
Leicht erhöhtes Risiko	
– Diabetes mellitus	2–3.6
– Systemische Glukokortikoide (≥ 15 mg/Tag für ≥ 1 Monat)	4.9
– Untergewicht ($< 85\%$ des idealen Körpergewichts, BMI ≤ 20 kg/m ²)	2–3
– Nikotinabusus (20 Zigaretten/Tag)	2–3
– Gastrektomie	3
– Thorax-Röntgen mit solitärem Granulom	2
– Stammzelltransplantation	2
TB: Tuberkulose, TNF: Tumornekrosefaktor, BMI: Body-Mass-Index.	
* Falls der erste Test negativ ausfällt, ist ein zweiter indiziert.	
¹⁾ apikale fibronoduläre Veränderungen nach durchgemachter Tuberkulose (nicht Granulome)	
²⁾ Adalimumab (Antikörper gegen TNF- α), Certolizumab (Antikörper gegen TNF- α), Etanercept (Fusionsprotein (TNF- α -Rezeptor und Fc-Teil) gegen TNF- α), Golimumab (Antikörper gegen TNF- α), Infliximab (Antikörper gegen TNF- α), Abatacept (Fusionsprotein (Fc-Teil und CTLA-4)) gegen CD80 und CD86), Anakinra (IL-1 Rezeptorantagonist), Tocilizumab (Antikörper gegen IL-6-Rezeptor), Ustekinumab (Antikörper gegen IL-12 und IL-23), Alemtuzumab (Antikörper gegen CD52)	

Beim IGRA handelt es sich um einen in vitro Test, welcher die T-Lymphozyten abhängige Immunantwort im Blut untersucht. Dabei werden M. tuberculosis spezifische Antigene (ESAT-6, CFP-10, TB7.7) aus der RD-1 („region of differentiation“) im Genom vom M. tuberculosis zur Stimulation verwendet. Bei den meisten nichttuberkulösen Mykobakterien und beim BCG-Stamm kommen die im Test verwendeten Antigene nicht vor. Es kann dennoch zu Kreuzreaktionen mit M. kansasii, M. marinum, M. flavescens, M. szulgai kommen. Zwei Typen von Tests sind in Europa verbreitet. Der QuantiFERON-TB Gold In-Tube- und der T-SPOT-TB- Assay. Der erste Test ist eine ELISA-basierter Test mit den Antigenen ESAT-6, CFP-10 und TB7.7 mit Resultatangabe als INF- γ in IU/ml und ist positiv ab einem bestimmten Grenzwert. Der zweite Test

TAB. 2 Interpretation des Tuberkulin-Hauttest (THT) (8, 11, 12)	
THT-Induration (mm)	Klinische Situation, in welcher die Reaktion als positiv gewertet wird
≥ 5	HIV-Infektion
	Enger Kontakt mit einer aktiven, ansteckenden TB
	Röntgen Thorax mit postspezifischen narbigen Veränderungen passend zu einer alten TB
	Immunsupprimierter Patient: TNF α -Inhibitoren, Organtransplantation, systemische Glukokortikoide (≥ 15 mg/Tag für ≥ 1 Monat)
≥ 10	Personen mit erhöhtem Risiko für eine Reaktivierung (s. Tab. 1)
	Kinder ≤ 4 Jahre
	Patienten mit Migrationshintergrund aus Ländern mit einer TB-Inzidenz von $> 25/100\,000$ (div. afrikanische Länder, Brasilien, China, Indien, Indonesien, Myanmar, Pakistan, Philippinen, Länder der UDSSR, Afghanistan, Pakistan, Nepal, Butan, Thailand, Vietnam)
	Mitarbeiter im Gesundheitswesen und Bewohner von Einrichtungen mit erhöhtem Risiko (Gefängnisse, Obdachlosenzentren)
≥ 15	Gesunde Personen, > 4 Jahre mit niedriger Wahrscheinlichkeit für eine TB
TB: Tuberkulose	

ist ein ELISPOT und wird durchgeführt an gezählten und separierten mononukleären Zellen mit den Antigenen ESAT-6 und CFP-10. Das Resultat wird als positiv angegeben, wenn die Zahl der INF- γ produzierenden T-Zellen (Spot forming cells) grösser ist als in den Kontrolllymphozyten.

Die Sensitivität des T-SPOT-TB ist leicht höher als die des QuantiFERON-TB Gold In-Tube oder dem THT (90%, 80% und 80% resp.) (3,4). IGRA haben eine Spezifität von $> 95\%$ für die Diagnose einer LTBI. Aufgrund der höheren Sensitivität des T-SPOT-TB kann diese vor allem bei immunsupprimierten Patienten eingesetzt werden. Bei HIV-Infektion ist die Immunreaktion im THT und QuantiFERON-TB Gold In-Tube stark abhängig von der Anzahl CD4-Zellen, was sich in einer erhöhten Anzahl falsch negativer Resultate äussert. Der T-SPOT-TB-Test ist aufgrund des Testverfahrens auch bei tiefen CD4-Zellzahlen diagnostisch einsetzbar (2,5).

Diagnostik der aktiven Tuberkulose

In bestimmten klinischen Situationen (Tab. 3) muss an eine aktive Tuberkulose gedacht werden („Think TB“) (6). Bei einer HIV-Infektion mit CD4-Zellzahlen über 200/ μ l manifestiert sich eine Tuberkulose ähnlich wie bei HIV-negativen Patienten. Bei CD4-Zellzahlen unter 200/ μ l präsentiert sich die Tuberkulose atypisch. Es finden sich z.T. auch in den unteren Lungenabschnitten subtile Infiltrate, Pleuraergüsse und eine hiläre Lymphadenopathie, wobei in 50% der Fälle eine extrapulmonale Tuberkulose gefunden wird. Bei CD4-Zellzahlen unter 75/ μ l können pulmonale Befunde fehlen. Häufiger liegt ein chronisches Fieber mit Beteiligung verschiedener Organe sowie eine Mykobakteriämie vor (7,8).

Besteht der Verdacht auf eine aktive Tuberkulose ist eine konventionell radiologische Aufnahme des Thorax anzufertigen sowie die Abnahme von Sputum zu veranlassen. Sputum kann spontan durch Husten oder durch Inhalation von aerosolisierte hyper-

TAB. 3 Klinische Szenarien, bei welchen an eine aktive Tuberkulose gedacht werden sollte („Think TB“) (9, 13)

Bei Husten länger als 2–3 Wochen und mindestens einem zusätzlichen Symptom, wie Fieber, Nachtschweiss, Gewichtsverlust oder Hämoptoe.
Bei einer Hochrisikosituation ¹⁾ und ungeklärter Krankheit mit respiratorischen Symptomen länger als 2–3 Wochen.
HIV-Infektion und unklarem Husten und Fieber
Bei einer Hochrisikosituation ¹⁾ mit einer Pneumonie ohne Besserung nach 7 Tagen Therapie.
Bei einer Hochrisikosituation ¹⁾ mit radiologischem Zufallsbefund ²⁾ passend zu einer Tuberkulose, dies obwohl minimale oder keine Symptome bestehen.
TB: Tuberkulose ¹⁾ Kürzlicher Kontakt zu einer Person mit einer aktiven, ansteckenden Tuberkulose, Nachweis von <i>M. tuberculosis</i> in der Vergangenheit, Patienten mit Migrationshintergrund aus Ländern mit einer Inzidenz von >25/100000 weniger als ≤5 Jahren in der Schweiz, Bewohner und Arbeitnehmer aus Einrichtungen mit erhöhtem Risiko (Gefängnis, Einrichtungen für Asylsuchende), medizinische Risikofaktoren für eine Reaktivierung. ²⁾ Kavernen; „Tree-in-bud“ Pattern; diffuse, feinnoduläre, pulmonale Infiltrate (Miliare-TB); mediastinale oder hiläre Lymphadenopathie; fleckig-inhomogene Infiltrate im apikalen, posterioren Oberlappen oder apikalen Unterlappen; Pleuraerguss (lymphozytär-exsudativ)

tonischer Kochsalzlösung (NaCl 3 bis 10%) induziert werden (9). Drei Sputumproben im Abstand von 8–24 Stunden sollten abgenommen werden, wobei ein Morgensputum zum mikroskopischen Direktnachweis und zur Kultur vorliegen sollte. Bei einem Sputum sollte zudem eine Mykobakterien-Polymerase-Chain-Reaction-Test (PCR) durchgeführt werden. Um eine sichere Diagnose einer aktiven Tuberkulose zu stellen ist der Nachweis von *M. tuberculosis*-Komplex in der Probe (im Sputum respektive Gewebe) notwendig.

Der mikroskopische Direktnachweis von Mykobakterien ist der schnellste Test und erfolgt mit der Ziehl-Neelsen-Färbung oder der Auramin-Rhodamin-Färbung direkt aus der Probe resp. aus konzentriertem Material. Die Färbung verbleibt auch nach der Behandlung in einer sauren Lösung, daher kommt der Begriff „säurefeste Stäbchen“. Die Sensitivität ist nicht sehr hoch und liegt bei 10^4 – 10^5 Bakterien/ml. Mit Vorteil erfolgt die Beurteilung des Direktpräparats unter Einsatz der Fluoreszenzmikroskopie (bessere Sensitivität als konventionelle Mikroskopie). Der mikroskopische Direktnachweis im Sputum ist eine Schlüsseluntersuchung, da sie eine rasche Erkennung einer potentiell ansteckenden Infektion ermöglicht.

Gleichzeitig erfolgt eine Kultur des Sputums auf festen oder in flüssigen Kulturmedien. Das Wachstum in flüssigen Kulturmedien ist schneller (1–3 Wochen) als auf festen Kulturmedien (3–8 Wochen). Die Sputumkultur wird zur Bestätigung des Bakterienwachstums (teilungsfähige, viable Mykobakterien), zur Identifizierung der Art des Mykobakteriums und zur Resistenzprüfung verwendet. Die Sensitivität der Kultur liegt bei 10–100 Bakterien/ml.

Zur raschen Differenzierung zwischen Mykobakterien des *M. tuberculosis*-Komplexes und nicht-tuberkulösen Mykobakterien erfolgt eine PCR. Die Sensitivität der PCR liegt bei 1–10 Bakterien/ml. Bei direkt-mikroskopisch positivem Sputum liegt die Sensitivität und Spezifität bei 95% und 98%. Bei direkt-mikroskopisch negativem Sputum liegt die Sensitivität und Spezifität bei 75–88% und 95%. Sind direkt-mikroskopischer Nachweis und PCR positiv, kann die Diagnose einer aktiven Tuberkulose gestellt werden. Sollte die PCR bei direkt-mikroskopischem Nachweis von säurefesten Stäbchen negativ sein, sollte nach Inhibitoren der PCR gesucht und ein

weiteres Sputum analysiert werden. Im Falle einer erneut negativen PCR kann von nicht-tuberkulösen Mykobakterien oder *Nocardia* ausgegangen werden. Vor Beginn einer Therapie ist eine genotypische Resistenztestung bei zunehmend multiresistenten Mykobakterien (Resistenz gegenüber Rifampicin und Isoniazid) sinnvoll. Eine Resistenztestung auf Rifampicin vor Beginn einer Therapie genügt, da bei einer Resistenz auf Rifampicin häufig auch eine Resistenz gegenüber Isoniazid vorliegt. Der Xpert MTB/RIF-Assay ist eine automatische PCR-Untersuchung mit gleichzeitiger Identifikation von *M. tuberculosis* und Rifampicin-Resistenz innerhalb von zwei Stunden.

Die IGRA-Tests und der THT sollen zur Diagnose der aktiven Tuberkulose nicht eingesetzt werden (8). Beide Tests weisen eine vorausgegangene Infektion mit Typ-IV Sensibilisierung gegenüber Mykobakterien nach. Eine Unterscheidung zwischen einer latenten oder aktiven Tuberkulose ist deshalb nicht möglich. Der QuantiFERON-TB-Gold In-Tube und der T-SPOT-TB erreichen bei der aktiven Tuberkulose nur eine Sensitivität von ca. 80% und eine Spezifität von 60%–80%. Ein negatives IGRA-Resultat kann somit eine aktive Tuberkulose nicht mit genügender Sicherheit ausschliessen (10).

Dr. med. Fabian Aigner

Dr. med. Macé M. Schuurmans

Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich, 8091 Zürich
mace.schuurmans@usz.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu deklarieren.

Take-Home Message

- ◆ Es wichtig zu unterscheiden, ob nach einer aktiven Tuberkulose (Primär- oder Postprimärtuberkulose) oder nach einer latenten Tuberkulose gesucht wird, damit die richtigen Tests angewendet werden können
- ◆ Die IGRA und der THT haben einen Stellenwert in der Diagnose der latenten Tuberkulose. Diese Tests sollten nur durchgeführt werden, wenn eine Therapie einer latenten Tuberkulose bei positivem Ergebnis auch durchgeführt wird. Bei einem positiven IGRA soll eine klinische und radiologische Abklärung im Hinblick auf eine aktive Tuberkulose vor Beginn einer Therapie erfolgen
- ◆ Zur sicheren Diagnose einer aktiven Tuberkulose ist der Nachweis von Mykobakterien aus dem Mykobakterium-tuberculosis-Komplex aus der Probe notwendig. Dies kann direktmikroskopisch durch Nachweis von säurefesten Stäbchen mit anschliessender Bestätigung mittels PCR oder durch die Kultur erfolgen
- ◆ Ein IGRA ist kein „Rule-out“-Test für eine aktive Tuberkulose
- ◆ Bei zunehmender multiresistenter Tuberkulose ist eine genotypische Resistenztestung für mindestens Rifampicin vor Beginn einer Therapie immer indiziert

Literatur:

1. BAG BfG. Meldepflichtige Infektionskrankheiten. http://www.bag.admin.ch/k_m_meldesystem/00733/00814/index.html?lang=d 31.03.2015
2. Schuurmans MM. Diagnostik der Tuberkulose. *Ther Umsch.* 2011;68(7):369-75
3. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 146. 2007. p. 340-54
4. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 149. 2008. p. 177-84
5. Leidl L, Mayanja-Kizza H, Sotgiu G, Baseke J, Ernst M, Hirsch C, et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV infection. *Eur Respir J.* 35. 2010. p. 619-26
6. Zachary Taylor M, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, CDC, Charles M. Nolan M, Seattle-King County Department of Public Health, Seattle, Washington, Henry M. Blumberg M, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia. Controlling Tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5412a1.htm>
7. Schutz C, Meintjes G, Almajid F, Wilkinson RJ, Pozniak A. Clinical management of tuberculosis and HIV-1 co-infection. *Eur Respir J.* 36. 2010. p. 1460-81.
8. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2013;368(8):745-55
9. H. Flick GW. Lungentuberkulose. *Pneumologe*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013. p. 275-94
10. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 37. 2011. p. 100-11
11. UpToDate. Diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-negative adults. 02/2015
12. Jürg Barben CB, Erik C. Böttger, Jean-Marie Egger, Peter Helbling, Jean-Paul Janssens, Chung-Yol Lee, Jessica MazzaStalder, David Nadal, Stefan Neuner-Jehle, Laurent Nicod, Valeria Reho, Hans L. Rieder, Otto D. Schoch, Claire-Anne Siegrist, Alexander Turk, Jean-Pierre Zellweger, Stefan Zimmerli. Tuberkulose in der Schweiz, Leitfaden für Fachpersonen des Gesundheitswesens. Lungenliga Schweiz und Bundesamt für Gesundheit; 2014
13. UpToDate. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients. 03/2015