

Aus dem Lehrstuhl für Innere Medizin I

Prof. Dr. Jürgen Schölmerich

Der medizinischen Fakultät

der Universität Regensburg

**Der diagnostische Zugewinn des Einsatzes eines Interferon-  
Gamma-Release-Assays zur Detektion einer latenten Tuberkulose  
vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit Biologika bei  
Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen:  
Eine retrospektive Analyse der Anwendung in der klinischen  
Routine**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der

Medizinischen Fakultät

der Universität Regensburg

Vorgelegt von

Felix Nessyt

2010



Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

Erster Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Fleck

Zweiter Berichterstatter: PD Dr. med. Johannes Beckmann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.1.2011



# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung .....	8
2	Hintergründe.....	11
2.1	Epidemiologie der Tuberkulose.....	11
2.2	Immunologische TB-Testverfahren: Tuberkulin-Hauttest, IGRA´s: verschiedene Methoden (T-Spot®.TB, Quantiferon® -TB, Quantiferon® -TB Gold In-Tube) .....	11
2.2.1	QuantiFeron® -TB Gold In-Tube Test.....	11
2.2.1.1	Funktionsweise und verwendete Antigene.....	12
2.2.1.2	Durchführung des Tests.....	13
2.2.1.3	Interpretation.....	13
2.2.1.3.1	Voraussetzung für ein auswertbares (definiertes) Testergebnis	13
2.2.1.3.2	Positive Testergebnisse.....	14
2.2.1.3.3	Negative Testergebnisse .....	14
2.2.2	T-Spot®.TB Test .....	14
2.2.3	Der Tuberkulin-Hauttest (THT).....	15
2.3	Die Kosten der unterschiedlichen LTBI-Screening-Verfahren .....	16
2.4	Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen .....	16
2.5	Biologika.....	17
2.5.1	TNFα-Inhibitoren .....	17
2.5.2	Der IL1-Inhibitor Anakinra .....	18
2.5.3	B-Zell Depletion durch Rituximab.....	18
2.5.4	Kostimulationshemmung durch Abatacept.....	18
2.5.5	Indikationen für den Einsatz von Biologika in der Therapie entzündlich- rheumatischer Erkrankungen .....	19
2.5.6	Risiko einer Tuberkulose-Reaktivierung unter der Therapie mit Biologika.....	20
3	Zielsetzung .....	22
4	Patienten und Methoden .....	23
4.1	Patientenkollektiv und Studiendesign.....	23
4.2	Datenerhebung .....	23
4.2.1	Daten zur LTBI-Evaluation .....	23
4.2.1.1	Interferon Gamma Release Assay (IGRA) .....	24
4.2.1.2	Tuberkulin-Hauttest (THT) .....	26
4.2.1.3	Ergänzende Verfahren zur LTBI-Evaluation.....	27
4.2.1.3.1	Röntgen-Thorax-Befund .....	27
4.2.1.3.2	Anamnestische Informationen zum LTBI-Risiko .....	27
4.2.2	Grundkrankheit und Therapie.....	28
4.2.2.1	Entlassdiagnose.....	28
4.2.2.2	Medikamentöse-immunsuppressive Therapie.....	28
4.2.3	Laborparameter der Blutentnahme bei Klinikaufnahme .....	28
4.3	Auswertung .....	29
4.3.1	IGRA .....	29
4.3.2	THT .....	29

4.3.3	Ergänzende Verfahren zur LTBI-Evaluation.....	29
4.3.3.1	Röntgen-Thorax-Befund.....	29
4.3.3.2	Anamnestische Informationen zum LTBI-Risiko .....	29
4.3.4	Medikamentöse-immunsuppressive Therapie.....	30
4.3.5	Laborparameter der Blutentnahme bei Klinikaufnahme .....	30
4.3.6	LTBI-Screening-Verfahren im Vergleich.....	30
4.3.6.1	Patienten mit negativem IGRA-Ergebnis .....	31
4.3.6.2	Patienten mit positivem IGRA-Ergebnis.....	31
4.3.7	Patienten mit undefiniertem IGRA-Ergebnis.....	31
4.3.7.1	Vergleich der Laborparameter von Patienten mit undefiniertem- und Patienten mit positivem- oder negativem IGRA-Ergebnis .....	31
4.3.7.2	Immunsuppressive Therapie bei undefiniertem im Vergleich zu Patienten mit positivem oder negativem IGRA-Ergebnis .....	31
4.3.8	Klinische Konsequenzen.....	32
4.4	Statistik.....	32
5	Ergebnisse .....	33
5.1	Patienten .....	33
5.2	LTBI-Evaluation.....	34
5.2.1	IGRA-Ergebnisse .....	35
5.2.2	THT-Ergebnisse .....	35
5.2.2.1	Negative THT-Ergebnisse.....	35
5.2.2.2	Positive THT-Ergebnisse .....	36
5.2.3	Ergänzende Verfahren zur LTBI-Evaluation.....	36
5.2.3.1	Röntgen-Thorax-Befund.....	36
5.2.3.2	Anamnestische Informationen zum LTBI-Risiko .....	37
5.3	Medikamentöse-immunsuppressive Therapie.....	39
5.4	Laborparameter der Blutentnahme bei Klinikaufnahme .....	40
5.5	LTBI-Screening-Verfahren im Vergleich.....	40
5.5.1	Patienten mit negativem IGRA-Ergebnis.....	43
5.5.1.1	Patienten mit negativem IGRA- und negativem THT-Ergebnis ....	44
5.5.1.2	Patienten mit negativem IGRA- und positivem THT-Ergebnis ....	44
5.5.2	Patienten mit positivem IGRA-Ergebnis .....	47
5.5.2.1	Patienten mit positivem IGRA- und positivem THT-Ergebnis.....	47
5.5.2.2	Patienten mit positivem IGRA- und negativem THT-Ergebnis ....	47
5.5.3	Kortikosteroide während der Durchführung des THT .....	48
5.5.4	Patienten mit undefiniertem IGRA-Ergebnis.....	50
5.5.4.1	Vergleich von Laborparametern bei Patienten mit undefinierten zu Patienten mit positiven oder negativen IGRA-Ergebnissen .....	53
5.5.4.2	Vergleich der medikamentösen, immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit undefiniertem zu Patienten mit positivem oder negativem IGRA- Ergebnis .....	56
5.6	Klinische Konsequenzen der LTBI-Diagnostik .....	60
5.6.1	Klinische Konsequenzen bei Patienten mit negativem IGRA-Ergebnis	60
5.6.2	Klinische Konsequenzen bei Patienten mit positivem IGRA-Ergebnis	61
6	Diskussion.....	62
6.1	Allgemeines.....	62
6.2	Undefinierte IGRA-Ergebnisse .....	66

6.2.1	Einfluss der Lymphozytenzellzahl auf das IGRA-Ergebnis .....	67
6.2.2	Einfluss einer Therapie mit Kortikosteroiden auf das IGRA-Ergebnis ..	68
6.2.3	Undefinierte Ergebnisse und Basistherapeutika.....	69
6.2.4	Keine positiven IGRA-Ergebnisse bei hoher Kortikosteroid-Tagesdosis bzw. sehr niedriger Lymphozytenzellzahl .....	70
6.3	Röntgen-Thorax-Befund.....	71
6.4	LTBI-Screening-Verfahren im Vergleich.....	71
6.4.1	Negative IGRA-Ergebnisse .....	71
6.4.2	Positive IGRA-Ergebnisse.....	73
6.5	Ein falsch-negatives IGRA-Ergebnis .....	77
7	Zusammenfassung .....	81
8	Literatur .....	84
9	Abkürzungsverzeichnis.....	88

# 1 Einleitung und Fragestellung

In den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts begann man mit der Möglichkeit von DNA-Analysen die Bedeutung von Zytokinen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen zu untersuchen. Es konnte gezeigt werden, dass hierbei besonders Interleukine und Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF $\alpha$ ) eine große Bedeutung haben [1]. Diese Entdeckungen führten zu dem Bestreben, hier spezifische Therapiemöglichkeiten für entzündlich-rheumatische Erkrankungen zu entwickeln. Auf der Basis der Erkenntnisse über die molekularen Prozesse bei Entzündungen wurden Medikamente („Biologika“) zur Antagonisierung bestimmter Mediatorstoffe oder bestimmter Zellarten des Immunsystems für eine zielgerichtete Immunsuppression entwickelt. Die Wirksamkeit dieser Medikamente wurde in vielzähligen Studien für unterschiedliche entzündlich-rheumatische Erkrankungen nachgewiesen [2].

Ein Problem der immunsuppressiven Wirkung dieser neu entdeckten Medikamente ist jedoch das gehäufte Auftreten von bestimmten Infektionen [3]. So führt die Therapie mit der Substanzklasse der TNF $\alpha$ -Inhibitoren zu einem gehäuften Auftreten von Neuinfektionen mit *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) und insbesondere zu lebensbedrohlich verlaufenden Reaktivierungen von latenten Tuberkulose-Infektionen (LTBI) [3]. Mit der Erkenntnis über das erhöhte Risiko für die Reaktivierung einer LTBI unter einer Therapie mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren wurde ein Screening auf eine LTBI vor Beginn einer Therapie mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren obligat. Bis zum Jahr 2009 wurde hier in den jeweils nationalen Richtlinien [4] eine ausführliche Anamnese bzgl. Risikofaktoren für eine LTBI (Geburt oder längerer Aufenthalt in einem Hochendemie-Land, Kontakt zu Tuberkulose-Patienten, eine vorangegangene Infektion mit MTB), die Durchführung eines Tuberkulin-Hauttests (THT) und die



Durchführung einer Röntgenaufnahme des Thorax (zum Ausschluss einer aktiven TB) gefordert.

Der Einsatz des THT weist hierbei gewisse Einschränkungen in der Spezifität auf, da die für den Test verwendeten Antigene auch von diversen Umweltmykobakterien und dem Stamm der Bacille-Calmette-Guérin (BCG)-Impfung exprimiert werden, welche in der TB-Impfung Verwendung finden. Des Weiteren wird für immunsupprimierte Patienten (was bei Kandidaten für eine Therapie mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren zumeist zutrifft) eine vergleichsweise niedrigere Sensitivität diskutiert (s.u.). Als „in vivo“ Test ist der THT ein diagnostischer Eingriff, der für den Patienten auch nicht ohne Risiken einhergeht. So wurden überschießende Reaktionen bis hin zu Hautnekrosen und weitere Komplikationen beschrieben [5, 6]. Bei ambulant behandelten Patienten kommt das weitere Problem einer zweiten Vorstellung zur Ablesung des Testergebnisses im Intervall von 72 Stunden hinzu.

Die Entdeckung der Bedeutung von Interferonen in der Immunantwort bei einer Infektion mit MTB führte zur Entwicklung neuer „in vitro“ Testverfahren (Interferon Gamma Release Assays [IGRA]) zum Nachweis einer Infektion mit MTB und insbesondere zur Detektion einer LTBI. Hierbei nutzt man die Interferon-gamma- (IFN $\gamma$ ) Ausschüttung von Lymphozyten nach in vitro-Stimulation mit MTB-spezifischen Antigenen, um einen Kontakt des Immunsystems des Patienten mit MTB nachweisen zu können. Zu diesen Testverfahren zählt auch der QuantiFeron® - TB Gold In-Tube Test des Herstellers Cellestis. Neben dem Vorzeile, dass sie vollständig „in vitro“ durchführbar sind, zeichnen sich diese Testverfahren ebenfalls durch eine bessere Spezifität für den Nachweis einer Infektion mit MTB als der bisher verwandte THT aus, da die eingesetzten Antigene von den meisten Umwelt-

Mykobakterien und dem BCG-Stamm, der zur TB-Impfung verwendet wird, nicht exprimiert werden.

Die neuen Testverfahren haben in der Diagnostik bzgl. einer LTBI bei Immungesunden und zur Investigation möglicher Übertragungen einer TB im Umfeld von an einer TB erkrankten Patienten bereits einen festen Stellenwert erfahren. Bezüglich der Sensitivität der Testverfahren bei immunsuppressiv behandelten Patienten sind aufgrund des fehlenden Goldstandards zur definitiven Diagnose einer LTBI aber noch viele Fragen offen, so dass der Einsatz bei diesen Patienten in der Literatur noch kontrovers diskutiert und somit weiterhin stark beforscht wird.

In der vorliegenden Arbeit wurde der diagnostische Zugewinn des zusätzlichen Einsatzes eines IGRA, in diesem Falle des Quantiferon® -TB Gold In-Tube, im Vergleich mit den bisher zur Verfügung stehenden LTBI Screening-Methoden (Anamnese, Röntgen-Thorax und THT) untersucht.

## **2 Hintergründe**

### **2.1 Epidemiologie der Tuberkulose**

In Deutschland wurden im Jahr 2007 insgesamt 5.020 Tuberkulose-Neuerkrankungen registriert, was einer Inzidenz von 6,1 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner entspricht [7]. Weltweit traten im Jahr 2007 9,27 Millionen neue TB-Fälle auf. Die Prävalenz betrug 14,7 Millionen und 1,78 Millionen Menschen starben im Jahr 2007 an einer TB [8]. Die weltweite Prävalenz der LTBI wird von der WHO auf ein Drittel der Weltbevölkerung geschätzt. Es kann davon ausgegangen werden, dass von allen Menschen mit einer LTBI im Verlauf ihres Lebens vermutlich 10% -20% an einer aktiven TB erkranken [9].

### **2.2 Immunologische TB-Testverfahren: Tuberkulin-Hauttest, IGRA´s: verschiedene Methoden (T-Spot®.TB, Quantiferon® -TB, Quantiferon® -TB Gold In-Tube)**

Die hier aufgeführte Übersicht über diagnostische Testverfahren wurde im wesentlichen mit Hilfe der jeweiligen Herstellerinformationen und unter Verwendung von Übersichtsarbeiten des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) zu IGRA-Tests in der TB-Diagnostik [9] und zur Tuberkulindiagnostik von R. Ferlinz [10] erstellt.

#### **2.2.1 QuantiFeron® -TB Gold In-Tube Test**

Bei dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten IGRA handelt es sich um den QuantiFeron® -TB Gold In-Tube Test der Firma Cellestis (Carnegie, Australien). Im Jahr 2004 wurde erstmals der Quantiferon® -TB Gold Test von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die Diagnostik bei LTBI zugelassen,

nachdem bereits 2001 ein Vorgänger, der QuantiFeron® -TB Test, die Zulassung erlangte. Bei diesem Vorgänger wurden weniger spezifische Testantigene verwendet und die Interpretation war aufwändiger und weniger standardisiert, so dass heute fast ausschließlich die „Gold“ Variante Verwendung findet. Der QuantiFeron® -TB Gold In-Tube unterscheidet sich von dem QuantiFeron® -TB Gold Test lediglich darin, dass die Probenröhrchen bereits mit den Testantigenen beschichtet sind und somit die Weiterverarbeitung nach der Blutentnahme vereinfacht wurde [9].

### **2.2.1.1 Funktionsweise und verwendete Antigene**

Bei diesem Testverfahren wird die IFN $\gamma$ -Produktion von T-Zellen nach einer Stimulierung durch TB-Antigene mittels eines Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) quantitativ nachgewiesen. Die für diesen Test verwendeten TB-Antigene sind Antigene der RD1-Region (region of difference 1; im Einzelnen ESAT-6, CFP10 und TB7.7). Diese Antigene sind weitestgehend spezifisch für MTB, somit sind falsch positive Ergebnisse durch Kontakt mit anderen Umwelt-Mykobakterien unwahrscheinlich. Die verwendeten Antigene finden sich jedoch auch bei wenigen anderen mykobakteriellen Spezies wie *M. kansasii*, *M. szulgai* und *M. marinum*, so dass hier falsch-positive Ergebnisse des IGRA nicht völlig auszuschließen sind [11]. Von diesen Mykobakterien kann jedoch lediglich *M. kansasii* eine Tuberkulose-ähnliche Erkrankung hervorrufen [12]. *M. avium*, *M. bovis* und der für die BCG-Impfung verwendete Stamm, weisen die für den Test verwendeten Antigene nicht auf, so dass hier von keiner Interferenz auszugehen ist [12].

Es werden beim QuantiFeron® -TB Gold In-Tube Test immer drei Proben je Patient analysiert: eine Probe die mit den TB-Antigenen inkubiert wurde, eine Probe als Negativ-Kontrolle und eine Probe, welche als Positiv-Kontrolle mit Mitogen inkubiert wurde. Dieses Vorgehen gewährleistet mehr Sicherheit und soll vor allem bei

immunsupprimierten Patienten Auskunft darüber geben, ob die Lymphozyten der Testperson grundsätzlich in der Lage sind, auf ein Mitogen mit einer IFN $\gamma$ -Produktion zu antworten. Wenn nicht ausreichend IFN $\gamma$  auf den Mitogen-Stimulus produziert wird, ist das Testergebnis nicht auswertbar.

### **2.2.1.2 Durchführung des Tests**

Zur Durchführung des QuantiFeron<sup>®</sup> -TB Gold In-Tube Tests wird eine Blutabnahme benötigt. Die Blutentnahme erfolgt direkt mit den zum Test gehörigen Vollblutröhrchen (Vacutainer). Hierbei werden drei Röhrchen verwendet, jeweils eines mit TB-Antigenen, eines für die Negativ-Kontrolle und eines für die Mitogen-Kontrolle, welche anschließend 16 bis 24 Stunden bei 37 °C inkubiert werden. Vom Zeitpunkt der Blutabnahme bis zur Inkubation dürfen die Blutproben längstens 16 Stunden gelagert werden [11]. Im Anschluss an die Inkubation wird zum Auslesen der Testergebnisse ein ELISA durchgeführt.

### **2.2.1.3 Interpretation**

Die IFN $\gamma$ -Produktion wird quantitativ im ELISA in internationalen Einheiten (IU-International Units) in Relation zu einem Referenz-Interferon ausgegeben. Das definitive Testergebnis wird dann anhand von Grenzwerten (s.u.), die auf den Herstellerempfehlungen basieren, mit Hilfe einer speziellen Softwareanwendung ermittelt [9].

#### **2.2.1.3.1 Voraussetzung für ein auswertbares (definiertes) Testergebnis**

Der Test gilt als auswertbar bei ausreichend hoher T-Zell Antwort auf die Mitogen-Kontrolle (Differenz von Mitogen- und Negativ-Kontrolle mindestens 5 IU/dl) oder auf TB-Antigene (Differenz von TB-Antigenen und Negativ-Kontrolle min. 35 IU/dl) und wenn die Negativ-Kontrolle ausreichend niedrige Werte liefert (< 800 mIU/dl). Sind

diese Voraussetzungen nicht gegeben ergibt sich automatisch ein undefinierbares bzw. nicht-auswertbares Testergebnis [11].

#### **2.2.1.3.2 Positive Testergebnisse**

Als positiv gilt der Test, wenn die Differenz von TB-Antigenen und der Negativ-Kontrolle ausreichend groß ist (mindestens 35 IU/dl) oder wenn diese Differenz den Wert der Negativ-Kontrolle um mindestens 25% übersteigt [11].

#### **2.2.1.3.3 Negative Testergebnisse**

Als negativ gilt der Test, wenn die Differenz zur Negativ-Kontrolle (s.o.) bei ausreichender Reaktion auf die Mitogen-Kontrolle (s.o.) zu gering war.

### **2.2.2 T-Spot®.TB Test**

Dieser Test wird von der Firma Oxford Immunotec Limited in Abingdon, Oxfordshire, Großbritannien hergestellt. Er basiert auf einer maschinellen Auszählung von T-Lymphozyten, welche auf die Stimulation durch die Testantigene eine IFN $\gamma$  Produktion zeigen und dann im Verhältnis zur gesamten T-Lymphozyten-Konzentration im Blut analysiert werden. Die für diesen Test verwendeten Antigene entstammen ebenfalls der RD1-Region und entsprechen bis auf TB 7.7, welches beim T-Spot®.TB nicht angewandt wird, denen die auch bei dem QuantiFeron® -TB Gold In-Tube Verfahren verwendet werden (ESAT 6 und CFP10). Auch für diesen Test werden vom Hersteller spezielle Blutentnahme-Röhrchen empfohlen. Hierbei gilt zu beachten, dass die Proben nach erfolgter Entnahme unverzüglich in das analysierende Labor gebracht werden müssen, da eine Lagerung zu Einbußen bei der Sensitivität des Tests führen kann [9].

### **2.2.3 Der Tuberkulin-Hauttest (THT)**

Der THT basiert auf einer T-Zell-Reaktion vom verzögerten Typ (Typ IV-Reaktion nach Coombs & Gell) auf die intrakutan applizierten Testantigene. Der aktuelle Standard für die Durchführung des THT ist der Intrakutan-Test nach Mendel Mantoux, wobei eine definierte Menge der Testantigene intrakutan appliziert wird und anschließend die Entstehung und ggf. der Durchmesser einer Induration beurteilt werden. Als positiv gilt der Test, wenn der Durchmesser der Induration größer oder gleich 10 mm beträgt. Bei immunsupprimierten Patienten ist dieser Grenzwert jedoch nicht zielführend. Hier wird nach den derzeitigen Empfehlungen ein Grenzwert von 5 mm angesetzt, um möglichst wenige Patienten mit einer LTBI aufgrund einer gedämpften Immunantwort, durch eine beispielsweise verabreichte Kortikosteroid-Therapie (s.u.), zu verpassen. Dieser Grenzwert sollte auch bei Patienten aus Hochprävalenzländern und bei stattgehabtem Kontakt zu einem anderen Patienten mit offener Tuberkulose angewendet werden.

Die Testablesung sollte 72 Stunden nach Testanlage erfolgen. Als Testagenz stehen verschiedene Zubereitungen zur Verfügung. Da die Produkte der verschiedenen Hersteller nicht unmittelbar vergleichbar sind, muss - um standardisierte Testergebnisse zu erhalten - eine Umrechnung erfolgen. In der vorliegenden Studie wurde der THT ausschließlich mit 2 Einheiten Tuberkulin PPD RT 23 "SSI" (Statens Serum Institut, Copenhagen, Dänemark) durchgeführt. Entsprechend der Empfehlung des DZK zur Tuberkulindiagnostik ist dies die Äquivalenzdosis zu den dort empfohlenen 10 Testeinheiten GT Behring [10]. Der THT als Stempeltest (z.B. Tine®-Test) ist ein in Deutschland mittlerweile obsoletes THT-Verfahren, da Sensitivität und Spezifität, infolge ungenauer Dosierbarkeit des Testagens und schlechter Quantifizierbarkeit der Ablesung, unter der des Intrakutantestes liegen [10].

## **2.3 Die Kosten der unterschiedlichen LTBI-Screening-Verfahren**

Die Materialkosten belaufen sich bei dem Quantiferon® -TB Gold In-Tube® Test in Deutschland auf derzeit ca. 18,50 Euro pro getestetem Patienten, dazu sind noch die Personalkosten etc. zu addieren. Der T-Spot®.TB Test liegt mit den Materialkosten deutlich höher (ca. 37,50 Euro), der übrige Aufwand dürfte in etwa vergleichbar sein [9].

Studien in Deutschland und der Schweiz beim LTBI-Screening immungesunder Patienten bzw. bei Patienten mit stattgehabtem TB-Kontakt ergaben, dass die Ergänzung des LTBI-Screenings durch IGRA Verfahren ökonomischer sein kann, als die alleinige Durchführung eines THT als immunologischem Testverfahren [13, 14].

## **2.4 Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen**

Die Therapie rheumatischer Erkrankungen beschränkte sich zu Beginn auf eine symptomatische Therapie mit Acetylsalicylsäure, anderen NSAR und später mit Kortikosteroiden [15]. Mit der Zeit wandelte sich die Auffassung, „Rheumatismus“ sei eine relativ harmlose Erkrankung mit meist gutartigem Spontanverlauf, zu dem durch epidemiologische Studien belegten Konzept, dass die Krankheiten auf längere Frist gesehen schweren Schaden an den Gelenken mit folgender Immobilität und weitere schwerwiegende Endorgan-Komplikationen mit erhöhter Mortalität verursachen können.

Es wurden also Medikamente gesucht, die nicht nur temporär die akute Entzündung dämpfen, sondern auch den langfristigen Verlauf der Erkrankungen beeinflussen konnten. Solche Medikamente werden als „Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs“ (DMARD) bezeichnet. Die ersten DMARD waren Goldpräparate, Antimalaria-Medikamente und Penicillamin, welche jedoch aufgrund der z.T. deutlichen Toxizität und z.T. nur geringen Wirkung auf eine langfristige Krankheitskontrolle, mit



Entdeckung neuerer Substanzen zunehmend in den Hintergrund traten. Mit der Entdeckung der Wirkung von Methotrexat und anderen neueren DMARD waren Medikamente verfügbar, die bei vergleichsweise geringer Toxizität eine gute und langfristige Kontrolle der Erkrankung ermöglichten [16].

Die modernsten Entwicklungen in der Klasse der DMARD stellen die Biologika dar. Mit Fortschreiten der DNA-Technologie, neu erworbenen Kenntnissen der Molekularbiologie sowie der Funktion und Rolle von Zytokinen, ergaben sich neue Möglichkeiten bestimmte Funktionen des Immunsystems selektiv zu beeinflussen [1].

## 2.5 Biologika

### 2.5.1 TNF $\alpha$ -Inhibitoren

Die Wirkung dieser Substanzklasse beruht auf der inhibitorischen Wirkung gegen TNF $\alpha$ , eines wichtigen proinflammatorischen Mediators. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung der vorliegenden Arbeit waren in Deutschland drei Medikamente dieser Substanzklasse zugelassen:

**Infliximab**, ein monoklonaler, chimärer Antikörper mit humanem Fc-Fragment und murinem Fv-Fragment zur intravenösen Infusion (Handelsname Remicade®, Hersteller Essex-Pharma) [17].

**Etanercept**, ein lösliches TNF $\alpha$ -Rezeptor-Fusionsprotein aus dem humanen p75-TNF $\alpha$ -Rezeptor-Fragment und aus dem Fc-Fragment von Immunglobulin-G zur subkutanen Injektion (Handelsname Enbrel®, Hersteller Wyeth) [18].

**Adalimumab**, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen TNF $\alpha$  zur subkutanen Injektion (Handelsname Humira®, Hersteller Abbott) [19].

### **2.5.2 Der IL1-Inhibitor Anakinra**

Als humaner Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist vermindert Anakinra die Wirkung von Interleukin 1 als proinflammatorischem Mediatorstoff. In der vorliegenden Studie wurden keine Patienten mit Anakinra behandelt oder für eine solche Therapie evaluiert.

### **2.5.3 B-Zell Depletion durch Rituximab**

Rituximab ist ein monoklonaler chimärer Antikörper, bestehend aus einem humanem Fc-Fragment und murinem Fv-Fragment, welcher sich gegen den CD20-Rezeptor von B-Zellen richtet (Handelsname MabThera®, Hersteller Roche). Durch die Antikörperbindung an den CD20-Rezeptor werden B-Lymphozyten eliminiert und es kommt zu einer nahezu vollständigen B-Zell-Depletion. Hierbei scheint nicht eine verminderte Produktion von Autoantikörpern, sondern vielmehr eine geringere Stimulation von T-Lymphozyten für den günstigen Therapieeffekt dieser Substanz verantwortlich zu sein [20].

### **2.5.4 Kostimulationshemmung durch Abatacept**

Abatacept ist ein Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4) und dem Fc-Fragment des humanen Immunglobulins-G (Handelsname Orencia®, Hersteller Bristol-Myers Squibb). Die Wirkung beruht auf einer Bindung an den CD80/86 Rezeptor auf T-Lymphozyten. Dieser Rezeptor ist für die erforderliche Koaktivierung der Lymphozyten bei einem Kontakt mit einer Antigen-Präsentierenden-Zelle verantwortlich. Durch die Bindung folgt also eine Reduktion der T-Zell-Antwort [21].

### **2.5.5 Indikationen für den Einsatz von Biologika in der Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen**

In Deutschland besteht nach den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie derzeit keine Indikation für eine Behandlung mit Biologika als Initialtherapie [2]. Für die Rheumatoide Arthritis gilt, dass grundsätzlich vor Einsatz dieser neuen Substanzgruppe ein Therapieversuch mit bis zu zwei konventionellen DMARD unter dem Einsatz von Methotrexat, über sechs Monate erfolgt sein sollte[2]. Eine Einschränkung dieser Aussage tritt bei Patienten mit Verträglichkeitsproblemen konventioneller DMARD oder besonders aggressivem initialem Krankheitsverlauf ein, hier können Biologika auch schon früher indiziert sein.

Bei Nichtansprechen eines Anti-TNF $\alpha$ -Medikamentes (üblicherweise kann innerhalb von 12 Wochen über das Therapie-Ansprechen entschieden werden) kann der Wechsel auf einen anderen TNF $\alpha$ -Inhibitor erfolgen. Bleibt ein Ansprechen weiter aus, so ist von einem weiteren Wechsel innerhalb der Substanzklasse kein Erfolg zu erwarten. In dieser Situation, bzw. bei Kontraindikationen für TNF $\alpha$ -Inhibitoren, bestand zum Zeitpunkt der Datenerhebung der vorliegenden Studie die Indikation zur Therapie mit Rituximab bzw. mit Abatacept in Kombination mit Methotrexat.

Bei Spondyloarthritis ist nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie auch ohne vorherige Therapie mit konventionellen DMARD eine TNF $\alpha$ -Inhibitor-Therapie indiziert, sofern bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind: So sollte die Erkrankung seit 6 Monaten symptomatisch sein und unter Therapie mit NSAR eine nicht ausreichende Therapie-Kontrolle bzw. eine hohe Krankheitsaktivität bestehen [2]

Bei einer Psoriasisarthritis richtet sich die Indikationsstellung nach dem Befallsmuster. Im Prinzip gelten für die Psoriasisarthritis mit peripherer Gelenksbeteiligung die gleichen Empfehlungen zum Einsatz von DMARD und Biologika wie für die Therapie der Rheumatoiden Arthritis. Bei einem axialen Befall orientieren sich die Therapieempfehlungen an denen für eine Spondyloarthritis. Alle TNF $\alpha$ -Inhibitoren sind nicht nur für die Psoriasisarthritis, sondern auch für die Psoriasis Vulgaris selbst wirksam und auch nach Therapieversagen von Ciclosporin, Methotrexat oder einer PUVA-Therapie zugelassen [2]

Bei Polyartikulärer Juveniler Idiopathischer Arthritis gelten die gleichen Voraussetzungen für den Einsatz von TNF $\alpha$ -Inhibitoren, wie für die Rheumatoide Arthritis.

### **2.5.6 Risiko einer Tuberkulose-Reaktivierung unter der Therapie mit Biologika**

Mittlerweile ist weitläufig bekannt, dass unter einer Therapie mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren ein erhöhtes Risiko für die Reaktivierung einer LTBI besteht [22]. Als wesentlicher pathogenetischer Faktor spielt hier die Störung der Granulom-Architektur, welche u.a. wesentlich durch das Vorhandensein von TNF $\alpha$  bestimmt wird, eine wichtige Rolle. Eine LTBI liegt vor, wenn nach einer Infektion mit MTB das intakte Immunsystem die Erreger nicht gänzlich abtötet, sie jedoch in Granulomen zu „isolieren“ vermag. Wird nun diese immunologische Isolationsfunktion beeinträchtigt, kann MTB wieder proliferieren und disseminieren.

Dieser Effekt wird weniger stark bei dem TNF $\alpha$ -Rezeptor-Fusionsprotein Etanercept im Vergleich zu den monoklonalen Antikörpern Adalimumab und Infliximab beobachtet (4-faches vs. 8-faches Risiko in Relation zu Patienten mit Rheumatoider Arthritis ohne anti-TNF $\alpha$ -Medikation) [23]. Unter letzteren Medikamenten tritt im Mittel

eine Tuberkuloseerkrankung nach 3 Monaten und in 98% innerhalb des ersten halben Jahres nach Behandlungsbeginn auf [22].

Für Rituximab wurde bisher kein deutlich erhöhtes Reaktivierungsrisiko einer LTBI berichtet. Da diese Substanz schon länger in der Onkologie als Therapie bei Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt wird und sich hier keine erhöhte LTBI-Reaktivierungsrate fand, ist dies auch beim Einsatz für entzündlich-rheumatische Erkrankungen nicht zu erwarten.

Da für Abatacept zum Zeitpunkt der Datenerhebung der vorliegenden Arbeit zu wenige Daten zum Risiko einer LTBI-Reaktivierung vorhanden waren, wird hier aus Sicherheits-Aspekten ein LTBI-Screening vor Therapiebeginn empfohlen. In der Kombination mit Methotrexat wurde insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer COPD ein erhöhtes Risiko für Infektionskrankheiten beobachtet [2].

### **3 Zielsetzung**

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, den diagnostischen Zugewinn des Einsatzes eines IGRAs in der Abklärung auf eine LTBI vor geplanter Biologikatherapie bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in der klinischen Routine zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden die Ergebnisse des IGRAs mit den herkömmlichen LTBI-Screening-Verfahren wie THT, Röntgen-Thorax und anamnestischen Risikofaktoren verglichen und diskordante Ergebnisse auf mögliche Einflussfaktoren hin analysiert. Des Weiteren wurden Fälle mit nicht auswertbarem IGRAs-Ergebnis auf mögliche Einflussfaktoren bzw. Ursachen untersucht.

## **4 Patienten und Methoden**

### **4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign**

Alle stationären und ambulanten Patienten der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie des Asklepios Klinikums Bad Abbach, welche im Untersuchungszeitraum vom 21.04.2008 bis zum 29.12.2008 einen IGRA erhielten, wurden anhand der mikrobiologischen Labordatenbank des Universitätsklinikums Regensburg identifiziert und in die retrospektive Datenerhebung der vorliegenden Arbeit eingeschlossen. Für alle Patienten wurde die Indikation für die Durchführung des IGRA erfasst. Nur Patienten die einen IGRA zur Abklärung auf eine möglicherweise vorliegende LTBI vor Einleitung einer Therapie, vor Wiederaufnahme einer Therapie oder vor Umstellung auf eine andere Therapie mit Biologika erhielten, wurden in die Auswertung aufgenommen.

Alle erhobenen Daten wurden retrospektiv anhand der Dokumente der Krankenakte sowie den elektronisch gespeicherten Patientenunterlagen erhoben. Bei fehlenden Angaben zu wichtigen Variablen der Erhebung, wie z.B. dem Durchmesser der Induration eines positiv ausgefallenen THT, wurde in wenigen Einzelfällen diese Information durch zusätzliche Gedächtnisprotokolle der behandelnden Ärzte nachträglich erhoben.

### **4.2 Datenerhebung**

#### **4.2.1 Daten zur LTBI-Evaluation**

Zu einer LTBI-Evaluation wurde in der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und Immunologie des Asklepios Klinikums Bad Abbach, aufgrund aktueller Publikationen [9, 24-31], ab April 2008 die zusätzliche Durchführung eines IGRA zur bis dahin nur

mit THT, Anamnese (erhoben durch einen Patienten-Multiple-Choice-Fragebogen) und Röntgen-Thorax durchgeführten Diagnostik bzgl. einer möglicherweise vorliegenden LTBI als diagnostischer Standard eingeführt.

#### **4.2.1.1 Interferon Gamma Release Assay (IGRA)**

Alle IGRA wurden mit dem QuantiFERON® -TB Gold In-Tube Test am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Regensburg durchgeführt. Die Daten hierzu wurden aus den in Papierform abgelegten Originaldokumenten der Testdurchführung des Institutes erhoben. Ausgewertet wurden die ELISA-Ergebnisse der IFN $\gamma$ -Produktion für T-Zellen, die mit MTB-Antigenen oder Mitogen (Positiv-Kontrolle) stimuliert wurden, sowie die ELISA-Ergebnisse der unstimulierten T-Zellen (Negativ-Kontrolle).

#### **Doppel-Untersuchungen**

In Einzelfällen wurden bei Patienten mehrere IGRA im Untersuchungszeitraum durchgeführt. Hier wurde wie folgt verfahren: Wenn die Probenabnahme beim selben Klinikaufenthalt unbeabsichtigt doppelt erfolgte, wurde nur der Erste der durchgeführten IGRA in die Auswertung eingeschlossen. Wurde der Test aufgrund eines undefinierten Ergebnisses während desselben Klinikaufenthaltes wiederholt (bspw. aufgrund einer zu starken Befüllung der Probenröhrchen), so wurde, insofern vorhanden, nur das valide IGRA-Testergebnis in die Auswertung eingeschlossen. Wurde der IGRA bei einem Patienten jedoch bei zwei verschiedenen Klinikaufenthalten und mit anderer Indikationsstellung durchgeführt, so wurden die zwei IGRA jeweils als eigenständige Patienten in die Auswertung eingeschlossen.



## Indikation für den IGRA

Die Indikation für die Durchführung des IGRA wurde in fünf Kategorien erfasst (siehe Tabelle 1). Wenn die Indikation zur Durchführung nicht eindeutig aus den Unterlagen hervorging, so wurden die Patienten bei Hinweisen auf ein LTBI-Risiko in der Anamnese der Gruppe Vier (Ausschluss einer aktiven TB) zugeteilt. Wenn aus den Unterlagen vor Durchführung des IGRA kein Verdachtsmoment für eine LTBI bzw. aktive TB hervorging und auch keine weiteren Informationen zur Indikation für den Test vorlagen, so wurden die Patienten den Gruppen wie folgt zugeteilt: Bei Vorliegen einer Spondyloarthritis wurden die Patienten in Gruppe Eins (vor TNF $\alpha$ -Inhibitor-Therapie) eingruppiert, da für diese Patientengruppe, bei Versagen von NSAR, als Basistherapie TNF $\alpha$ -Inhibitoren Mittel der Wahl sind (siehe Abschnitt 2.5.5). Patienten mit einer Rheumatoiden Arthritis wurden in Gruppe Eins eingeschlossen, wenn noch keine Vortherapie mit Biologika erfolgte und in Gruppe Zwei, wenn die Patienten schon mit Biologika behandelt wurden, da Rituximab und Abatacept bei Rheumatoider Arthritis nach erfolgloser Therapie mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren indiziert sind [2].

**Tabelle 1**

*Indikationsgruppen für die Durchführung des IGRA*

Kategorie	Bedeutung
1.	Vor Anti-TNF $\alpha$ -Medikamenten ( hierunter Adalimumab, Infliximab, Etanercept)
2.	Vor Rituximab oder Abatacept,
3.	Vor anderen DMARD ( darunter bspw. Azathioprin od. Methotrexat)
4.	Zum Ausschluss einer aktiven TBC
5.	Andere ( z.B. V.a. stattgehabte TBC Infektion).

#### 4.2.1.2 Tuberkulin-Hauttest (THT)

Als weitere Diagnostik erhielten die Patienten als Standard einen THT. Hierzu wurde anhand der Patientenkurve erhoben: der Tag der Testanlage (gerechnet ab dem Aufnahmetag), der Tag der Testablesung (gerechnet nach Anlagetag), die durchschnittliche Kortikosteroid-Tagesdosis während des THT (angegeben als Prednisolonäquivalent in 5 Kategorien, siehe Tabelle 2 & Tabelle 3) sowie der Durchmesser der Induration bei einem positiven THT-Ergebnis. Erfolgte in der Patientenkurve keine oder eine unvollständige Dokumentation über den THT, so wurden die Daten soweit als möglich, anhand der Arztbriefe oder in Einzelfällen durch Gedächtnisprotokolle der behandelnden Ärzte erhoben.

**Tabelle 2**

*Kategorien der täglichen Kortikosteroiddosis*

Kategorie	Prednisolon-Äquivalent
0	Keine Kortikosteroide
1	1-5mg
2	6-10mg
3	11-20mg
4	21-50mg
5	51-100mg
6	über 100mg

**Tabelle 3**

*Prednisolon- Äquivalent*

5 mg Prednisolon entsprechen:	4 mg Methylprednisolon
	5 mg Fluocortolon
	2,5-5 mg Cloprednol
	6 mg Prednyliden
	4 mg Triamcinolon
	0,75 mg Dexamethason

### **4.2.1.3 Ergänzende Verfahren zur LTBI-Evaluation**

#### **4.2.1.3.1 Röntgen-Thorax-Befund**

Der während des stationären Klinik-Aufenthaltes der IGRA Testabnahme von einem Facharzt für Radiologie erstellte Röntgen-Thorax-Befund wurde auf Anzeichen einer latenten oder aktiven Tuberkulose ausgewertet. Erfasst wurde hierbei, ob postspezifische Residuen, Pleurakuppenschwielen oder hiläre Lymphome diagnostiziert wurden. Wenn kein aktueller Röntgen-Thorax-Befund vorhanden war, wurde erhoben, ob sich in den Unterlagen ein Befund aus früheren Untersuchungen befand oder im Arztbrief erwähnt wurde, wie viele Tage seit dieser Untersuchung vergingen und ob spezifische Residuen diagnostiziert wurden.

#### **4.2.1.3.2 Anamnestische Informationen zum LTBI-Risiko**

In der Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie des Asklepios Klinikums Bad Abbach werden bei der stationären Aufnahme von allen Patienten verschiedene anamnestische Informationen mit Hilfe von, vom Patienten selbst auszufüllenden, standardisierten Fragebögen erhoben. Diese sind ein Fragebogen zur aktuellen Schmerzmedikation, der Funktions-Fragebogen Hannover (FFbH) zur Erhebung von Einschränkung der Alltagstätigkeiten, und ein Fragebogen zum LTBI-Risiko.

Aus diesem Fragebogen wurden, insofern in der Krankengeschichte vorhanden und vom Patienten ausgefüllt, die anamnestischen Informationen zum LTBI-Risiko erhoben.

Hierzu wurde erfasst, ob jemals eine Infektion mit MTB aufgetreten ist, ob Kontakt zu Patienten mit einer TB bestanden hat, ob eine Impfung mit BCG durchgeführt wurde und das Geburtsland des Patienten.

## **4.2.2 Grundkrankheit und Therapie**

### **4.2.2.1 Entlassdiagnose**

Die entzündlich-rheumatische Grundkrankheit wurde anhand der primären Entlassdiagnose im Arztbrief ermittelt. Bei mehreren- oder sich überschneidenden Diagnosen (beispielsweise bei einer Psoriasisarthritis mit peripherer und axialer Beteiligung) wurde die während des Aufenthaltes im Vordergrund stehende Diagnose dokumentiert.

### **4.2.2.2 Medikamentöse-immunsuppressive Therapie**

Die rheumatologisch relevante Medikation bei Aufnahme (Kortikosteroide, konventionelle DMARD und Biologika) wurde anhand des handschriftlichen Anamnesebogens der Krankengeschichte und wenn dieser nicht vorhanden oder nicht ausgefüllt war, aus der Vorgeschichte im Arztbrief erhoben. Die Entlassmedikation wurde den Therapieempfehlungen des Arztbriefes entnommen. Wenn ein Medikament im Arztbrief empfohlen wurde, es jedoch zum Zeitpunkt der Erstellung des Briefes noch nicht appliziert werden konnte (bspw. wegen einer unmittelbar im Anschluss geplanten Operation), wurde es dennoch in der Entlassmedikation aufgeführt. Die Dosis der Kortikosteroide wurde in ein Prednisolonäquivalent umgerechnet und in 5 Kategorien erfasst (siehe Tabelle 2 & Tabelle 3).

## **4.2.3 Laborparameter der Blutentnahme bei Klinikaufnahme**

Von den Laboruntersuchungen bei der stationären Aufnahme wurden erhoben: Leukozytenzahl (n/nl), neutrophile Granulozyten (in % der Leukozyten), Lymphozyten (in % der Leukozyten), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (Einstundenwert in mm

n.W.), das C-Reaktive-Protein (CRP; in mg/l) und das Serumkreatinin (in mg/dl). Die absolute Lymphozytenzahl (n/nl) wurde aus den o.g. Parametern berechnet.

### **4.3 Auswertung**

#### **4.3.1 IGRA**

Es wurden die Häufigkeiten für positive, negative und undefinierte IGRA-Ergebnisse ausgewertet. Die Mittelwerte der T-Zell-Antworten (IFN $\gamma$ -Produktion im ELISA) wurden für die positiven, negativen und undefinierten IGRA-Ergebnisse errechnet. Ebenfalls wurden die Häufigkeit der Indikationen (LTBI-Evaluation vor Rituximab/Abatacept oder vor TNF $\alpha$ -Inhibitor-Therapie) für den IGRA ausgewertet.

#### **4.3.2 THT**

Es wurde die Häufigkeit der durchgeführten positiven- und negativen THT ausgewertet und die Tage an denen die THT jeweils abgelesen wurden.

#### **4.3.3 Ergänzende Verfahren zur LTBI-Evaluation**

##### **4.3.3.1 Röntgen-Thorax-Befund**

Es wurde die Häufigkeit für Hinweise auf eine LTBI in den Röntgen-Thorax-Befunden erhoben und mit den IGRA-Ergebnissen, den in dieser Gruppe vorhandenen THT und den in dieser Gruppe vorhandenen anamnestischen Informationen verglichen.

##### **4.3.3.2 Anamnestische Informationen zum LTBI-Risiko**

Bzgl. der anamnestischen Informationen zum Risiko für eine LTBI wurden für die Patienten, bei denen der Patientenfragebogen zum LTBI-Risiko in der Krankengeschichte vorhanden war, die Häufigkeiten für einen stattgehabten Kontakt

zu einem Patienten mit TB, für eine vorausgegangene TB-Infektion, für ein Geburtsland außerhalb Deutschlands und für eine erhaltene BCG-Impfung ermittelt.

Die Häufigkeiten für einen stattgehabten Kontakt zu einem Patienten mit einer TB sowie eine TB-Infektion in der Vorgeschichte wurden dann mit den Ergebnissen des IGRA, den in dieser Gruppe vorhandenen THT und den in dieser Gruppe vorhandenen Röntgen-Thorax-Befunden verglichen.

#### **4.3.4 Medikamentöse-immunsuppressive Therapie**

Die Häufigkeiten der immunsuppressiven Therapien bei Aufnahme und Entlassung wurden für alle untersuchten Patienten ermittelt. Es wurden Assoziationen der immunsuppressiven Therapie mit dem Auftreten von undefinierten IGRA-Ergebnissen, im Vergleich zu den Therapien bei Patienten mit positiven oder negativen IGRA-Ergebnissen, untersucht.

#### **4.3.5 Laborparameter der Blutentnahme bei Klinikaufnahme**

Die erhobenen Laborparameter wurden für das Gesamtkollektiv wie auch vergleichend für Patienten mit positiven, negativen und undefinierten IGRA-Ergebnissen ausgewertet.

#### **4.3.6 LTBI-Screening-Verfahren im Vergleich**

Die durchgeführten LTBI-Screening-Verfahren wurden in Ihren Ergebnissen verglichen.

Lieferten der IGRA und der THT unterschiedliche Testergebnisse, so wurden diese Fälle auf mögliche Ursachen analysiert.

#### **4.3.6.1 Patienten mit negativem IGRA-Ergebnis**

Hier wurden alle Patienten aufgeführt, die ein negatives IGRA-Ergebnis hatten. Die Ergebnisse wurden nach THT-Ergebnis stratifiziert und mit den Daten des Röntgen-Thorax-Befundes sowie den anamnestischen Informationen verglichen.

#### **4.3.6.2 Patienten mit positivem IGRA-Ergebnis**

Hier wurden alle Patienten aufgeführt, die ein positives IGRA-Ergebnis hatten. Die Ergebnisse wurden nach THT-Ergebnis stratifiziert und mit den Daten des Röntgen-Thorax-Befundes sowie den anamnestischen Informationen verglichen.

#### **4.3.7 Patienten mit undefiniertem IGRA-Ergebnis**

Es wurden für alle Patienten mit undefiniertem IGRA-Ergebnis die Ergebnisse des THT, des Röntgen-Thorax-Befundes und der anamnestischen Informationen aufgeführt.

##### **4.3.7.1 Vergleich der Laborparameter von Patienten mit undefiniertem- und Patienten mit positivem- oder negativem IGRA-Ergebnis**

Es wurde untersucht, ob Unterschiede der Laborparameter zwischen Patienten mit undefiniertem und Patienten mit positivem- oder negativem IGRA-Ergebnis bestanden. Des Weiteren wurden in diesen Gruppen die Zusammenhänge der Lymphozytenzahl und der IGRA-T-Zell-Antworten auf die Mitogen-Kontrolle untersucht.

##### **4.3.7.2 Immunsuppressive Therapie bei undefiniertem im Vergleich zu Patienten mit positivem oder negativem IGRA-Ergebnis**

Die immunsuppressive Therapie von Patienten mit undefiniertem zu Patienten mit positivem oder negativem IGRA-Ergebnis wurde verglichen. Der Einfluss der

Tagesdosis einer Kortikosteroid-Therapie auf das IGRA-Ergebnis sowie auf die Höhe der IFN $\gamma$ -T-Zell-Antwort der Mitogen-Kontrollen wurden untersucht.

#### **4.3.8 Klinische Konsequenzen**

Es wurden die klinischen Konsequenzen der LTBI-Diagnostik bezüglich der Einleitung einer Biologika-Therapie und einer ggf. vorangestellten prophylaktischen LTBI-Therapie mit Isoniazid (INH) in Abhängigkeit der Ergebnisse der LTBI-Screening-Verfahren erfasst.

#### **4.4 Statistik**

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Programms SPSS for Windows, Version 11.5 durchgeführt. Für den Vergleich von kontinuierlichen normalverteilten Variablen wurde zum Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen der T-Test für unabhängige Gruppen angewandt. Für einen Vergleich von ordinalskalierten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Korrelationen wurden mit Hilfe des Pearson-Korrelationskoeffizient für kontinuierliche, metrische Variablen und mit Hilfe des Spearman-Korrelationskoeffizient für ordinalskalierte Variablen errechnet. Eine Anpassung für multiples Testen wurde nicht vorgenommen. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha \leq 0,05$  festgelegt.



## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patienten

Im Untersuchungszeitraum der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 244 IGRA registriert. Es erhielten 205 Patienten den IGRA zur LTBI-Evaluation vor einer möglichen Therapie mit Biologika und wurden in die Auswertung eingeschlossen. Bei zwei Patienten wurde im Studienzeitraum während zwei separater stationärer Aufenthalte jeweils eine IGRA-Testung durchgeführt, so dass sie als zwei getrennte Patienten in die vorliegende Studie eingingen. Bei den Patienten (n=39), welche nicht in die Auswertung aufgenommen wurden, war die Indikation zur Durchführung des IGRA zum Ausschluss oder der Differentialdiagnose einer aktiven TB (n=26), vor der Einleitung einer Therapie mit einem konventionellen DMARD (n=5) oder aus Gründen, die aus den Unterlagen nicht hervorgingen (n=8).

Die Patienten waren im Durchschnitt 56 Jahre alt ( $\pm 14$  Jahre), der älteste Patient war 84 Jahre, der jüngste 19 Jahre alt. 77 der Patienten waren männlich und 128 weiblich. Die häufigste Entlass-Diagnose war mit 61% der Patienten (n=125) eine Rheumatoide Arthritis, bei 22% der Patienten (n=46) wurden eine Spondyloarthritis und bei 9% der Patienten (n=19) eine Psoriasisarthritis als Entlass-Diagnose angegeben. Bei den übrigen Patienten wurden hauptsächlich undifferenzierte Arthritiden, Kollagenosen und Vaskulitiden als Entlass-Diagnose erhoben (siehe auch Tabelle 4).

**Tabelle 4**

*Rheumatologische Entlassdiagnose*

	n=	%
Rheumatoide Arthritis	125	61
Psoriasis Arthritis	19	9
Spondyloarthritis	46	22
Vaskulitis	2	1
Kollagenose	3	1
Andere*	10	5
Gesamt	205	100

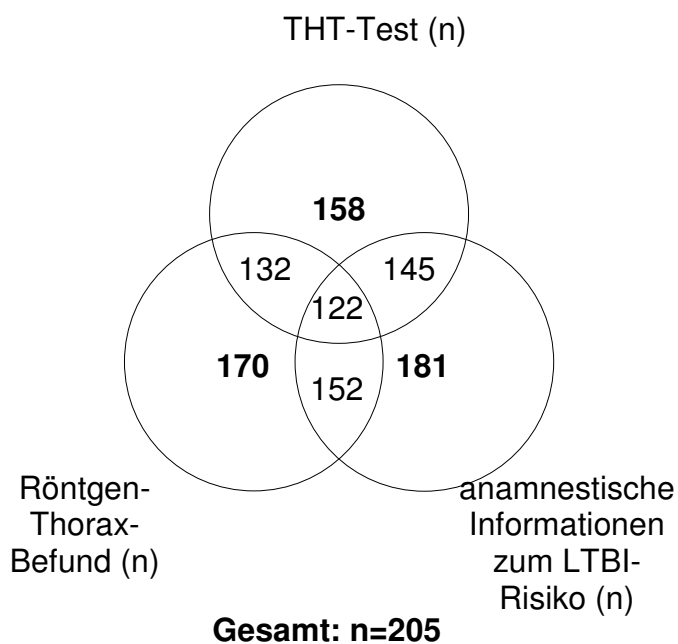
\* 7 undifferenzierte Arthritiden, 1 Polychondritis, 1 Fehlstatistisches Wirbelsäulen- Syndrom, 1 Myofaziales Schmerzsyndrom mit Arthralgien

## 5.2 LTBI-Evaluation

Eine Übersicht über die erhobenen Daten zur LTBI-Evaluation zeigt Abbildung 1.

**Abbildung 1**

*Verfügbarkeit der Daten zur LTBI- Evaluation*



### 5.2.1 IGRA-Ergebnisse

Von den 205 untersuchten IGRA waren 168 negativ, 19 positiv und bei 18 war der Test nicht auswertbar (undefiniertes IGRA-Ergebnis). Ein Vergleich der Werte der T-Zell-Antworten (IFN $\gamma$ -Produktion im ELISA) ist in Tabelle 5 dargestellt. Die Charakteristika der Patienten mit positivem IGRA-Ergebnis sind in Tabelle 14 einzeln aufgeführt, die der Patienten mit undefinierbarem IGRA-Ergebnis in Tabelle 15 (s.u.). Bei 153 Patienten war die Indikation für die Durchführung des IGRA eine LTBI-Evaluation vor möglicher Einleitung einer Therapie mit einem TNF $\alpha$ -Inhibitor und bei 52 Patienten vor einer möglichen Therapie mit Rituximab oder Abatacept.

**Tabelle 5**

*T-Zell-Antworten (IFN $\gamma$ -Produktion) der IGRA*

T-Zell-Antwort (IU/dl)	IGRA-Ergebnis					
	Negativ		Positiv		Undefiniert	
	Mittelwert	Std.abw.	Mittelwert	Std.abw.	Mittelwert	Std.abw.
Neg. Kontrolle	7,7	9,4	7,8	13,0	6,1	5,5
TB-AG	9,3	11,8	428,8	411,3	7,5	8,2
Pos. Kontrolle	682,9	391,1	888,2	303,4	19,9	12,6

### 5.2.2 THT-Ergebnisse

Bei 158 Patienten wurde ein THT durchgeführt. Der THT ergab bei 151 Patienten ein negatives und bei sieben Patienten ein positives Ergebnis (siehe auch Tabelle 12).

#### 5.2.2.1 Negative THT-Ergebnisse

Bei den negativen Tests erfolgte die Ablesung frühestens am ersten, spätestens am vierten Tag nach Testanlage mit Median am dritten Tag (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7).

### 5.2.2.2 Positive THT-Ergebnisse

Bei den positiven THT-Ergebnissen erfolgte die Testablesung stets drei Tage nach Testanlage (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7).

**Tabelle 6**

*THT- Durchmesser, Testanlage und -Ablesung, Kortikosteroiddosis während des THT*

THT-Ergebnis	Mittelwert	Std. Abw	Median	Min.	Max.	Fehlend	
negativ	Ablesetag	3	0,4	3	1	4	24
	Kortikosteroide*			2	0	5	6
positiv	Durchmesser (mm)	16	14	12	5	40	1
	Ablesetag	3	0	3	3	3	0
	Kortikosteroide*			1	0	3	0

\* durchschnittliche Tagesdosis als Prednisolonäquivalent: 0=keine; 1= 1-5mg; 2= 6-10mg; 3= 11-20mg; 4= 21-50mg; 5= 51-100mg

**Tabelle 7**

*THT- Ergebnisse nach Ablesungstag*

THT- Ergebnis	Tag der THT-Ablesung				Gesamt n=	Fehlend n=	Gesamt n=
	1 n=	2 n=	3 n=	4 n=			
Neg. THT	1	8	113	5	127	24	151
Pos. THT	0	0	7	0	7	0	7
Gesamt	1	8	120	5	134	24	158

### 5.2.3 Ergänzende Verfahren zur LTBI-Evaluation

#### 5.2.3.1 Röntgen-Thorax-Befund

Bei 170 Patienten war ein Röntgen-Thorax-Befund während des Klinik-Aufenthaltes, in dem der IGRA erfolgte, vorhanden. Bei 29 Patienten wurden hierbei Anzeichen einer LTBI erwähnt. Nur bei einem dieser 29 Patienten war der IGRA positiv (ein THT wurde in diesem Fall nicht durchgeführt). Bei einem weiteren dieser 29 Patienten war der THT positiv und der IGRA negativ (s.u.). Eine allgemeine Übersicht über die Häufigkeiten der Röntgen-Thorax-Befunde, die während des aktuellen Klinikaufenthaltes, in dem der IGRA durchgeführt wurde, erhoben wurden, findet sich

in Tabelle 8 (für den Vergleich mit den anderen Verfahren siehe auch Abschnitt 5.5 und Tabelle 12).

Bei 35 Patienten wurde während des aktuellen Krankenhausaufenthaltes kein Röntgen-Thorax durchgeführt. Es fanden sich jedoch bei 26 von diesen 35 Patienten in den Unterlagen Vorbefunde oder externe Befunde. Bei 25 dieser 26 Patienten wurden keine postspezifischen Veränderungen erwähnt. Unter diesen 25 Patienten fand sich ein positives IGRA-Ergebnis, alle hier durchgeführten THT fielen negativ aus. Bei einem Patient (Nr. 63) wurden in einem Vorbefund „narbige Veränderungen im Spitzengeschoss“ beschrieben und der Patient gab im Anamnese-Fragebogen an, schon einmal Kontakt zu einem Patienten mit TB gehabt zu haben. Sowohl IGRA als auch THT ergaben hier negative Befunde und eine Therapie mit Abatacept wurde noch während des stationären Aufenthaltes durchgeführt.

Bei neun Patienten war weder ein aktueller noch ein externer oder älterer Röntgen-Thorax-Befund vorhanden.

### **Tabelle 8**

*Hinweise für eine LTBI im Röntgen-Thorax-Befund*

		IGRA-Ergebnis			Gesamt n=
		Negativ n=	Positiv n=	Undefiniert n=	
Wurden Hinweise für eine LTBI gesehen?	nein	114	15	12	141
	ja	27	1	1	29
	fehlend	27	3	5	35

#### **5.2.3.2 Anamnestische Informationen zum LTBI-Risiko**

Bei 181 Patienten konnten in den Patientenunterlagen anamnestische Informationen zum LTBI-Risiko in Form des LTBI-Risiko-Fragebogens gefunden werden. Hier gaben zwei Patienten an, in der Vorgeschichte schon einmal an einer TB erkrankt

gewesen zu sein. Der IGRA war bei beiden Patienten positiv, der THT war einmal positiv und einmal negativ.

Bei 21 Patienten wurde ein Kontakt zu einem Patienten mit einer TB angegeben, von diesen hatten vier Patienten ein positives IGRA-Ergebnis und zwei Patienten einen positiven THT. Unter den Patienten die keinen Kontakt zu Patienten mit einer TB berichteten (n=138), fanden sich 13 Patienten mit einem positiven IGRA-Ergebnis und vier Patienten mit einem positiven THT (siehe auch Tabelle 14).

Die Frage zur Durchführung einer BCG-Impfung in der Vorgeschichte wurde nur von 111 Patienten (61%) mit ja oder nein angegeben, von diesen gaben wiederum 17 Patienten an, eine BCG-Impfung erhalten zu haben. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Patientenalter und Verfügbarkeit der Information über die BCG-Impfung (58 Jahre, Std.Abw.14 in der Gruppe mit BCG „Ja“ und „Nein“ vs. 54 Jahre, Std.Abw 13 in der Gruppe mit BCG „unklar“).

Eine allgemeine Übersicht der Häufigkeiten für die Angaben bei den anamnestischen Informationen bzgl. einer LTBI findet sich in Tabelle 9, der Vergleich mit den anderen LTBI-Screening-Verfahren siehe Abschnitt 5.5 sowie Tabelle 12).

**Tabelle 9***Anamnestische Informationen zum LTBI-Risiko*

		IGRA-Ergebnis			Gesamt
		Neg.	Pos.	Undefiniert	
		n=	n=	n=	n=
War das Geburtsland Deutschland	nein	23	3	2	28
	ja	124	15	10	149
	unklar	1	1	2	4
Hatte der Patient jemals eine TB-Infektion	nein	140	16	13	169
	ja	0	2	0	2
	unklar	8	1	1	10
Hatte der Patient jemals Kontakt zu einem Patient mit TB	nein	115	13	10	138
	ja	16	4	1	21
	unklar	17	2	3	22
Hatte der Patient eine Impfung mit BCG	nein	77	10	7	94
	ja	13	2	2	17
	unklar	58	7	5	70
Gesamt		148	19	14	181

**5.3 Medikamentöse-immunsuppressive Therapie**

In Tabelle 10 sind die Häufigkeiten der immunsuppressiven Therapien bei Klinik-Aufnahme und -Entlassung dargestellt.

**Tabelle 10***Immunsuppressive Therapien bei Klinik- Aufnahme und -Entlassung*

Therapie		Anzahl Patienten	
		bei Aufnahme	bei Entlassung
		n=	n=
Kortikosteroide*	keine	82	66
	1-5mg	56	39
	6-10mg	34	25
	11-20mg	24	52
	21-50mg	6	23
	51-100mg	3	0
	>100mg	0	0
Anzahl konventioneller DMARD	0	81	67
	1	88	102
Biologika	>1	36	36
	nein	164	103
	ja	41	102

\* durchschnittliche Tagesdosis als Prednisolonäquivalent

## 5.4 Laborparameter der Blutentnahme bei Klinikaufnahme

Eine Übersicht über die Laborparameter der Blutentnahme am Aufnahmetag aller untersuchten Patienten findet sich in Tabelle 11.

**Tabelle 11**

*Laborparameter der Blutentnahme bei Klinikaufnahme - Übersicht*

	Mittelwert	Std.Abw.	Min.	Max.	Fehlend
Leukozyten (n/nl)	9,6	2,9	3	19	0
Neutrophile Granulozyten (%)	77,5	11,1	17	97	0
Lymphozyten (%)	14,3	7,9	2	46	0
BSG (mm/1h)	32,4	28,4	1	111	1
CRP (mg/l)	32,3	44,4	0	291	1
Lymphozytenzahl (n/ $\mu$ l)	1270,9	668,3	180	4680	0

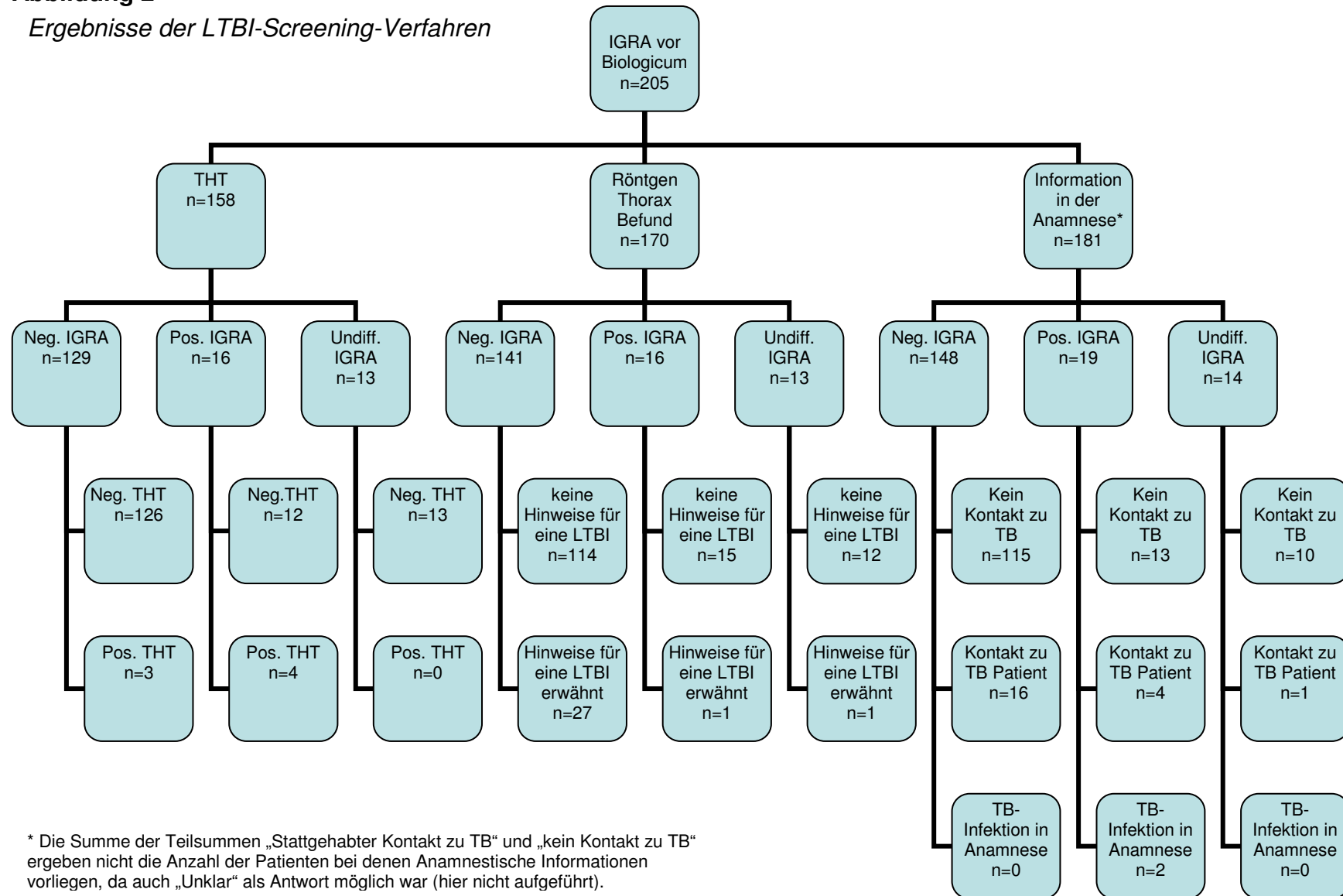
## 5.5 LTBI-Screening-Verfahren im Vergleich

Eine Übersicht über die Ergebnisse zeigt Abbildung 2. Die exakte Verteilung der Ergebnisse von allen durchgeführten Screening-Verfahren im untersuchten Kollektiv zeigt Tabelle 12 a) und b) (Ausführung und Erläuterung der Daten siehe folgende Abschnitte).



## Abbildung 2

### Ergebnisse der LTBI-Screening-Verfahren



\* Die Summe der Teilsommen „Statthabter Kontakt zu TB“ und „kein Kontakt zu TB“ ergeben nicht die Anzahl der Patienten bei denen Anamnestische Informationen vorliegen, da auch „Unklar“ als Antwort möglich war (hier nicht aufgeführt).

**Tabelle 12**

*Tabelle 12 a) Screeningverfahren im Überblick mit neg. und pos. THT Ergebnissen*

		IGRA-Ergebnis				
		Neg.	Pos.	Undef.	Gesamt	
		n=	n=	n=	n=	
Neg. THT		nein	88	9	8	<b>105</b>
		ja	19	0	1	<b>20</b>
		<b>Gesamt</b>	<b>107</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>125</b>
	Hinweise für eine LTBI im Röntgen-Befund	fehlend	19	3	4	<b>26</b>
		<b>Gesamt</b>	<b>126</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>151</b>
	Kontakt zu TB in Anamnese	nein	92	7	8	<b>107</b>
		ja	11	3	1	<b>15</b>
		Unklar	13	2	2	<b>17</b>
	TB Infektion in Anamnese	nein	111	10	10	<b>131</b>
		ja	0	1	0	<b>1</b>
		unklar	5	1	1	<b>7</b>
	Anamnestische Informationen zum LTBI-Risiko	<b>Gesamt</b>	<b>116</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>139</b>
fehlend		10	0	2	<b>12</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>126</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>151</b>	
Pos. THT		nein	2	4	0	<b>6</b>
		ja	1	0	0	<b>1</b>
		<b>Gesamt</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
	Hinweise für eine LTBI im Röntgen-Befund	fehlend	0	0	0	<b>0</b>
		<b>Gesamt</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
	Kontakt zu TB in Anamnese	nein	1	3	0	<b>4</b>
		ja	1	1	0	<b>2</b>
		Unklar	0	0	0	<b>0</b>
	TB Infektion in Anamnese	nein	2	3	0	<b>5</b>
		ja	0	1	0	<b>1</b>
		unklar	0	0	0	<b>0</b>
	Anamnestische Informationen zum LTBI-Risiko	<b>Gesamt</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>6</b>
fehlend		1	0	0	<b>1</b>	
	<b>Gesamt</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	

Tabelle 12 b) Screeningverfahren im Überblick , fehlende THT und Gesamtübersicht

			IGRA-Ergebnis				
			Neg.	Pos.	Undef.	Gesamt	
			n=	n=	n=	n=	
THT fehlend	Hinweise für eine LTBI im Röntgen-Befund	nein	24	2	4	<b>30</b>	
		ja	7	1	0	<b>8</b>	
		<b>Gesamt</b>	<b>31</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>38</b>	
		fehlend	8	0	1	<b>9</b>	
		<b>Gesamt</b>	<b>39</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>47</b>	
		<b>Gesamt</b>	<b>39</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>47</b>	
	Anamnestiche Informationen zum LTBI-Risiko	Kontakt zu TB in Anamnese	nein	22	3	2	<b>27</b>
			ja	4	0	0	<b>4</b>
			Unklar	4	0	1	<b>5</b>
		TB Infektion in Anamnese	nein	27	3	3	<b>33</b>
			ja	0	0	0	<b>0</b>
			unklar	3	0	0	<b>3</b>
<b>Gesamt</b>	<b>30</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>36</b>			
<b>Gesamt</b>	<b>39</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>47</b>			
<b>Gesamt</b>	Hinweise für eine LTBI im Röntgen-Befund	nein	114	15	12	<b>141</b>	
		ja	27	1	1	<b>29</b>	
		<b>Gesamt</b>	<b>141</b>	<b>16</b>	<b>13</b>	<b>170</b>	
		fehlend	27	3	5	<b>35</b>	
		<b>Gesamt</b>	<b>168</b>	<b>19</b>	<b>18</b>	<b>205</b>	
		<b>Gesamt</b>	<b>168</b>	<b>19</b>	<b>18</b>	<b>205</b>	
	Anamnestiche Informationen zum LTBI-Risiko	Kontakt zu TB in Anamnese	nein	115	13	10	<b>138</b>
			ja	16	4	1	<b>21</b>
			Unklar	17	2	3	<b>22</b>
		TB Infektion in Anamnese	nein	140	16	13	<b>169</b>
			ja	0	2	0	<b>2</b>
			unklar	8	1	1	<b>10</b>
<b>Gesamt</b>	<b>148</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>181</b>			
<b>Gesamt</b>	<b>168</b>	<b>19</b>	<b>18</b>	<b>205</b>			

### 5.5.1 Patienten mit negativem IGRA-Ergebnis

Von den 168 Patienten in dieser Gruppe erhielten 129 Patienten einen THT. Dieser war bei 126 Patienten negativ und bei drei Patienten positiv. Bei 141 Patienten mit negativem IGRA-Ergebnis war ein Röntgen-Thorax-Befund vorhanden. Hier wurden bei 27 Patienten Anzeichen einer LTBI gesehen. Anamnestiche Informationen bzgl. des LTBI-Risikos lagen bei 148 Patienten vor, von diesen gaben 17 Patienten einen stattgehabten Kontakt zu einem Patienten mit einer TB an.

Eine Therapie mit Biologika wurde bei 84 Patienten eingeleitet (siehe auch Tabelle 21, s.u.). Bei keinem Patient wurden Anzeichen einer LTBI im Röntgen-Thorax oder Hinweise auf eine LTBI in der Anamnese als Grund für den Verzicht auf Einleitung einer Biologika-Therapie in den Arztbriefen der Patienten aufgeführt.

Die klinischen Konsequenzen der nachgewiesenen Fälle einer LTBI bezüglich einer eingeleiteten Biologika-Therapie bzw. gegebenenfalls einer prophylaktischen LTBI-Therapie mit Isoniazid werden in Abschnitt 5.6. dargestellt.

#### **5.5.1.1 Patienten mit negativem IGRA- und negativem THT-Ergebnis**

Bei 126 Patienten fielen sowohl IGRA als auch THT negativ aus. Die Röntgen-Thorax-Befunde waren in dieser Gruppe bei 107 Patienten vorhanden, von diesen wurden bei 19 Patienten Anzeichen einer LTBI erwähnt. Bei diesen 19 Patienten gaben jedoch nur drei Patienten einen stattgehabten Kontakt zu einem Patienten mit einer TB in der Anamnese an. Anamnestische Informationen zum LTBI-Risiko waren bei 116 der 126 Patienten mit sowohl negativem IGRA- als auch THT-Ergebnis vorhanden, davon gaben elf Patienten an, schon einmal Kontakt zu einem Patienten mit einer TB gehabt zu haben.

#### **5.5.1.2 Patienten mit negativem IGRA- und positivem THT-Ergebnis**

Bei drei Patienten wurde ein negatives IGRA- bei positivem THT-Ergebnis beobachtet (diese Fälle sind einzeln in Tabelle 13 aufgeführt). Bezüglich der Mittelwerte der T-Zell-Antworten des IGRA ergab sich bei diesen drei Patienten ein diskret höherer Wert im Vergleich zu den Patienten, bei denen beide Tests ein negatives Ergebnis lieferten (873 IU/dl vs. 679 IU/dl). Eine Signifikanztestung wurde in Anbetracht der geringen Fallzahl nicht durchgeführt.

Der THT war bei zwei Patienten (Patient-Nr. 2 und 28) mit 5 mm gerade eben positiv. Im Röntgen-Thorax-Befund und in der Anamnese zeigten sich bei diesen Patienten keine Hinweise für eine LTBI. Zum BCG-Impfstatus lagen bei beiden Patienten keine Informationen vor. Bei einem Patient (Nr. 215) war der THT mit 15 mm positiv und es wurden im Röntgen-Thorax-Befund Hinweise auf eine LTBI festgestellt („Pleurakuppenschwielen“, „ein kalkdichter Fleckschatten im rechten Mittelfeld“ und weitere „fleckige Verkalkungen rechts hilär“ mit V.a. verkalkte Lymphknoten). In der Anamnese fanden sich Hinweise auf einen stattgehabten Kontakt zu einem Patienten mit einer TB, eine vorangegangene BCG-Impfung wurde in diesem Fall verneint. Keiner dieser drei Patienten wurde zum Zeitpunkt des IGRA mit Kortikosteroiden oder Biologika therapiert und lediglich ein Patient (Nr. 2) erhielt ein konventionelles DMARD (Leflunomid).

Tabelle 13

Patienten mit negativem IGRA-Ergebnis und positivem THT-Ergebnis

46

Patient-Nr.	IGRA T-Zell-Antwort auf TB-AG (IU/dl)	IGRA T-Zell-Antwort auf neg. Kontrolle (IU/dl)	IGRA T-Zell-Antwort auf pos. Kontrolle (IU/dl)	THT Durchmesser der Induration (mm)	THT- Tag der Ablesung	Kortikosteroide während THT *	Anzeichen einer LTBI im Röntgen-Befund*	TB-Infektion in Anamnese	Kontakt zu TB-Patient	BCG- Impfung in Anamnese	Kortikosteroide vor IGRA* Aufnahme	Anzahl konventioneller DMARD bei Aufnahme	Biologika bei Aufnahme	Biologika in Entlassmedikation	INH-Prophylaxe	Leukozyten (n/nl)	Neutrophile Granulozyten (%)	Lymphozyten (%)	BSG (mm/1h)	CRP (mg/l)	Lymphozytenzahl (n/ $\mu$ l)
2	3	4	718	5	3	3	-	k.A	k.A	k.A	0	1	-	+	-	9	58	29	23	4	2610
28	2	3	929	5	3	0	-	-	-	k.A	0	0	-	-	-	11	73	17	86	8	1870
215	11	14	971	15	3	1	+	-	+	-	0	0	-	+	-	8	61	29	34	14	2320

\* durchschnittliche Tagesdosis als Prednisolonnäquivalent: 0=keine;1= 1-5mg; 2= 6-10mg; 3= 11-20mg; 4= 21-50mg; 5= 51-100mg

## **5.5.2 Patienten mit positivem IGRA-Ergebnis**

Alle 19 Patienten mit einem positiven IGRA-Ergebnis sind detailliert in Tabelle 14 aufgeführt. In dieser Gruppe wurde bei 16 Patienten ein THT angelegt, dieser wurde stets am dritten oder vierten Tag nach Anlage abgelesen und fiel bei vier Patienten positiv aus. Bei 16 der 19 Patienten mit positivem IGRA-Ergebnis war ein Röntgen-Thorax-Befund vorhanden. Bei diesen 16 Patienten wurden in einem Fall Anzeichen einer LTBI beschrieben. Anamnestische Informationen zum LTBI-Risiko waren bei allen 19 Patienten vorhanden. Hier gaben vier Patienten an, schon einmal Kontakt zu einem Patienten mit einer TB gehabt zu haben (auch die zwei Patienten, welche schon einmal an einer TB erkrankt waren (siehe Abschnitt 5.2.3.2), fanden sich in dieser Gruppe).

### **5.5.2.1 Patienten mit positivem IGRA- und positivem THT-Ergebnis**

Bei vier Patienten fielen sowohl IGRA als auch THT positiv aus. Die Durchmesser der THT waren 8, 20, und 40 mm. In einem Fall war der Durchmesser nicht dokumentiert worden. Zwei dieser Patienten erhielten Kortikosteroide während des THT. Im Röntgen-Thorax-Befund wurden bei diesen vier Patienten keine spezifischen Anzeichen einer LTBI erwähnt. Einer der Patienten hatte in den anamnestischen Informationen eine Nierentuberkulose im Jahr 1975 angegeben. Bei den übrigen drei Patienten waren ebenfalls anamnestische Informationen bezüglich des LTBI-Risikos verfügbar, es wurde jedoch kein Kontakt zu TB oder eine vorausgegangene TB-Infektion berichtet.

### **5.5.2.2 Patienten mit positivem IGRA- und negativem THT-Ergebnis**

Die zwölf Patienten mit einem positivem IGRA- und negativem THT-Ergebnis sind in Tabelle 14 in kursiver Schrift dargestellt. Der Mittelwert der IGRA-T-Zell-Antworten

auf eine Stimulation mit TB-Antigenen fiel in dieser Gruppe (296 IU/dl) niedriger aus als in der Gruppe mit positivem IGRA- und positivem THT-Ergebnis (855 IU/dl). Auf eine Signifikanztestung wurde in Anbetracht der geringen Fallzahlen verzichtet.

Die THT in dieser Gruppe wurden alle am dritten oder vierten Tag nach Testanlage abgelesen und acht dieser zwölf Patienten erhielten Kortikosteroide während der Durchführung des THT. Bei den zwölf Patienten mit einem positiven IGRA- und negativem THT-Ergebnis war in neun Fällen ein Thorax-Röntgen-Befund vorhanden. In diesen Befunden wurden keine Anzeichen einer LTBI erwähnt. Die anamnestischen Informationen zum LTBI-Risiko waren bei elf Patienten verfügbar, hierunter fand sich bei einem Patient eine TB in der Vorgeschichte und drei der Patienten berichteten einen stattgehabten Kontakt zu einem Patienten mit einer TB.

### **5.5.3 Kortikosteroide während der Durchführung des THT**

20 Patienten erhielten Kortikosteroid-Tagesdosen höher als 20mg/d Prednisolonäquivalent während der Durchführung des THT. Bei diesen Patienten fand sich kein positives THT-Ergebnis, der IGRA ergab jedoch bei zwei Patienten ein positives Ergebnis. Bei diesen beiden Patienten berichteten die Patienten über einen stattgehabten Kontakt zu einem anderen Patienten mit einer TB. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass der IGRA zu einem Zeitpunkt durchgeführt wurde, zu dem einer der zwei Patienten keine Kortikosteroide erhielt und der andere 10mg/d Prednisolonäquivalent.



**Tabelle 14**

Patienten mit positivem IGRA- Ergebnis stratifiziert nach THT- Ergebnis

Patient-Nr.	THT-Ergebnis***	THT Durchmesser der Induration (mm)	THT- Tag der Ablesung	Kortikosteroide während THT****	Hinweise für eine LTBI im Röntgen-Befund	TB- Infektion in Anamnese	Kontakt zu TB-Patient	BCG Impfung in Anamnese	Kortikosteroide vor IGRA****	konventionelle DMARD bei Aufnahme (n=)	Biologica bei Aufnahme	Biologica bei Entlassung	INH-Prophylaxe	Leukozyten (n/nl)	Neutrophile Granulozyten (%)	Lymphozyten (%)	BSG (mm/1h)	CRP (mg/l)	Lymphozytenzahl (n/ $\mu$ l)
130	<b>9</b>				-	-	-	-	1	1	-	+	-	9	80	12	14	17	1080
137	<b>9</b>				+	-	-	-	2	1	-	+	-	14	89	5	88	88	700
176	<b>9</b>				-	-	-	k.A.	0	0	-	-	-	7	72	20	21	11	1400
106	<b>1</b>	k.A.	3	0	-	-	-	k.A.	0	0	-	-	-	10	72	21	10	13	2100
151	<b>1</b>	8	3	3	-	-	-	-	1	0	-	+	+	4	74	16	94	9	640
160	<b>1</b>	40	3	0	-	-	-	k.A.	0	0	-	-	-	9	82	14	23	5	1260
219	<b>1</b>	20	3	1	-	+	+	k.A.	1	1	+	+	-	11	83	11	11	1	1210
16	<b>0</b>		3	0	-	-	k.A.	-	0	1	-	-	-	6	39	46	16	3	2760
41	<b>0</b>			2	-	-	-	-	0	1	-	+	-	11	74	15	15	5	1650
66	<b>0</b>		4	1	-	-	+	-	1	2	-	-	-	12	76	18	8	3	2160
114	<b>0</b>		3	4	-	-	+	+	0	0	-	+	+	11	80	11	102	123	1210
131	<b>0</b>		3	0	k.A.	-	-	-	0	0	-	-	-	6	68	20	7	5	1200
138	<b>0</b>		3	0	-	k.A.	k.A.	k.A.	0	0	+	+	-	7	62	26	28	11	1820
149	<b>0</b>		3	3	k.A.	-	-	-	2	1	-	-	-	11	88	8	23	113	880
150	<b>0</b>		3	5	-	-	+	-	2	1	-	+	-	8	78	12	91	8	960
192	<b>0</b>			2	-	-	-	+	2	2	-	-	-	10	87	7	14	14	700
211	<b>0</b>			0	k.A.	-	-	k.A.	0	0	-	-	-	7	76	17	104	60	1190
225	<b>0</b>		3	1	-	+	-	k.A.	1	1	+	+	-	13	89	7	85	29	910
226	<b>0</b>		3	3	-	-	-	-	2	1	-	+	+	11	93	6	97	144	660

Die 12 Fälle mit positivem IGRA Ergebnis und negativem THT Ergebniss sind in kursiver Schrift dargestellt

\* Therapie mit Rituximab (daher erfolgte keine INH-Prophylaxe)

\*\* Therapieumstellung von Etanercept auf Adalimumab (da seit einem Jahr unter komplikationsloser Etanercept-Therapie erfolgte keine INH-Prophylaxe)

\*\*\* 1=Positiv , 0=Negativ, 9= kein THT vorhanden

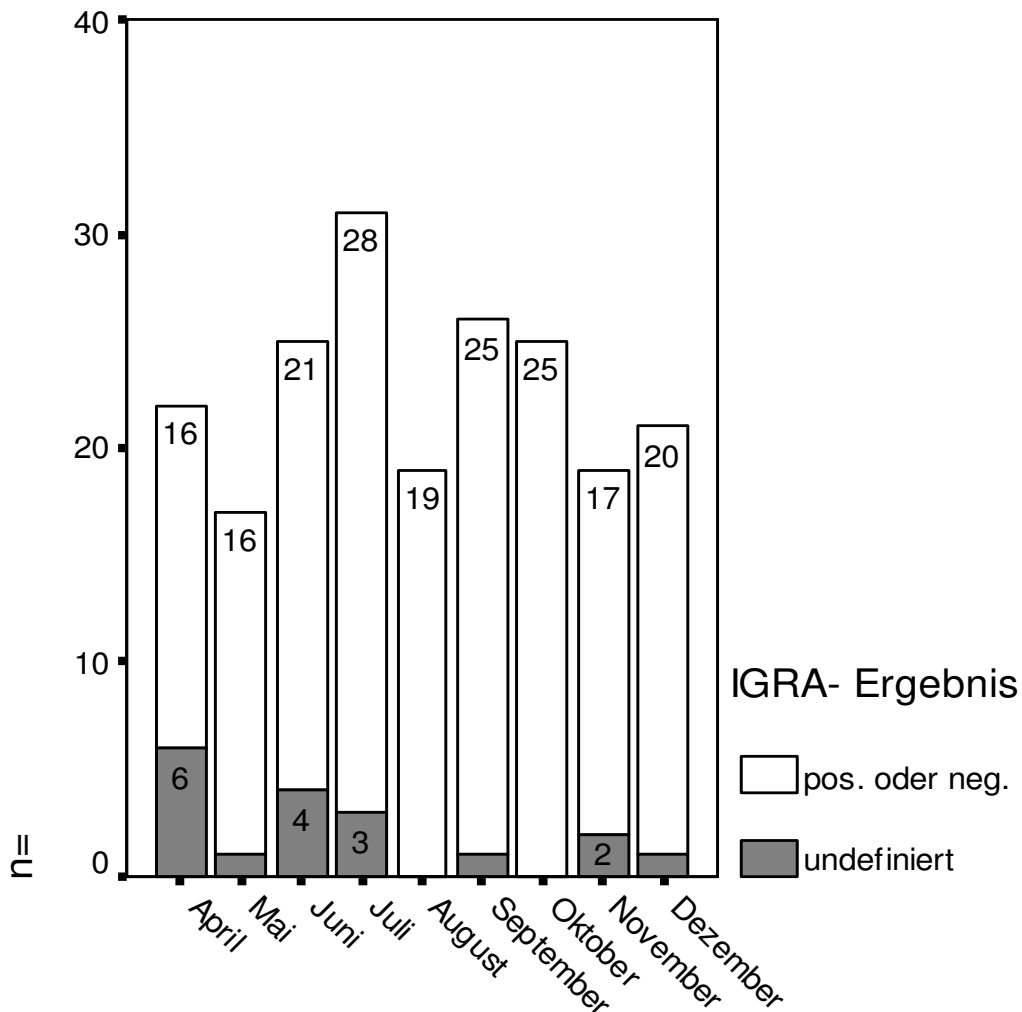
\*\*\*\* durchschnittliche Tagesdosis als Prednisolonnäquivalent: 0=keine;1= 1-5mg; 2= 6-10mg; 3= 11-20mg; 4= 21-50mg; 5= 51-100mg

### 5.5.4 Patienten mit undefiniertem IGRA-Ergebnis

Alle 18 Patienten mit undefiniertem IGRA-Ergebnis sind mit ihren Charakteristika einzeln in Tabelle 15 aufgelistet. Im ersten Monat nach Einführung des IGRA, in welchem auch der Untersuchungszeitraum begann, traten 33% (n=6) und in den ersten vier Monaten traten 78% (n=14) aller undefinierten Ergebnisse auf. Die Verteilung der undefinierten IGRA-Ergebnisse auf den Untersuchungszeitraum ist in Abbildung 3 dargestellt.

#### Abbildung 3

*Verteilung der undefinierten IGRA-Ergebnisse auf den Untersuchungszeitraum*



In dieser Gruppe erhielten 13 Patienten einen THT, dieser war bei allen negativ. Ein Röntgen-Thorax-Befund war bei 13 dieser Patienten vorhanden, hier wurde nur bei

einem Patient ein Hinweis für eine LTBI erwähnt („Pleurakuppenschwielen“). Bei diesem Patienten (Nr. 6) fand sich auch in den anamnestischen Informationen ein Kontakt zu einem Patienten mit einer TB und im Arztbrief wurde „anamnestisch Verdacht auf stattgehabte TB“ erwähnt. Da eine Biologika-Therapie aufgrund des klinischen Verlaufes während des stationären Aufenthaltes als nicht notwendig eingestuft wurde, wurde hier auch keine INH-Prophylaxe eingeleitet. Unter den übrigen 13 der 18 Patienten mit undefiniertem IGRA-Ergebnis, wo anamnestische Informationen zum LTBI-Risiko vorhanden waren, fanden sich keine weiteren Fälle mit anamnestisch berichtetem Kontakt zu einem Patienten mit einer TB. Bei einem Patient (Nr.57) dieser 14 war zwar der Fragebogen zum LTBI-Risiko vorhanden, es konnte jedoch nur angegeben werden, dass der Patient in Deutschland geboren war, alle übrigen Fragen zum LTBI-Risiko blieben unbeantwortet (vgl. Tabelle 15).

**Tabelle 15**

*Patienten mit undefiniertem IGRA- Ergebnis*

Patient-Nr.	THT-Ergebnis*	THT Tag der Ablebung	Kortikosteroide während THT **	Anzeichen einer LTBI im Röntgen- Befund	TB- Infektion in Anamnese	Kontakt zu TB- Patient	BCG- Impfung in Anamnese	Kortikosteroide vor IGRA** bei Aufnahme	Biologika bei Aufnahme	Biologika bei Entlassung	INH-Prophylaxe	Leukozyten (n/nl)	Neutrophile Granulozyten (%)	Lymphozyten (%)	BSG (mm/1h)	CRP (mg/l)	Lymphozytenzahl (n/µl)
3	9		-	k.A	k.A	k.A	3	1	-	-	-	10	89	8	14	11	800
15	9		-	-	k.A	k.A	0	0	+	+	-	6	65	24	23	1	1440
58	9		k.A	k.A	k.A	k.A	1	2	-	-	-	8	89	7	63	39	560
95	9		-	-	-	k.A	1	1	+	+	-	15	94	3	28	64	450
212	9		-	-	-	k.A	5	0	-	-	-	19	89	4	63	121	760
6	0	3	1	+	-	+	+	1	1	-	-	9	89	7	9	4	630
17	0	2	3	-	-	-	+	3	2	-	+	18	93	5	34	34	900
18	0	3	0	-	-	-	-	0	1	-	-	6	69	15	19	5	900
25	0	3	2	-	-	-	-	3	1	-	-	12	85	9	47	139	1080
39	0	3	4	-	-	k.A	k.A	3	1	-	+	11	87	8	101	229	880
57	0	3	4	k.A	k.A	k.A	k.A	4	2	-	+	10	87	8	80	161	800
60	0	3	3	k.A	k.A	k.A	k.A	1	1	+	+	11	93	3	18	70	330
73	0			-	-	-	-	2	0	+	+	10	85	12	40	101	1200
109	0	3	0	-	-	-	-	0	0	-	-	7	75	17	103	55	1190
112	0	3	4	-	-	-	-	1	2	-	+	8	89	8	111	114	640
155	0	3		k.A	k.A	k.A	k.A	3	0	-	-	6	93	3	10	23	180
207	0	3	3	k.A	-	-	-	3	1	-	-	11	85	7	31	12	770
233	0	3	1	-	-	-	-	1	1	-	-	11	92	4	14	2	440

\* 1=Positiv , 0=Negativ, 9= kein THT vorhanden

\*\* durchschnittliche Tagesdosis als Prednisolonnäquivalent: 0=keine;1= 1-5mg; 2= 6-10mg; 3= 11-20mg; 4= 21-50mg; 5= 51-100mg

#### **5.5.4.1 Vergleich von Laborparametern bei Patienten mit undefinierten zu Patienten mit positiven oder negativen IGRA-Ergebnissen**

Bei den Laborparametern zum Zeitpunkt der Klinikaufnahme zeigten sich zum Teil signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit einem undefinierten und Patienten mit einem auswertbaren (pos. oder neg.) IGRA-Ergebnis. In der Gruppe der Patienten mit undefiniertem Ergebnis waren signifikant höhere Werte für das CRP (65,8 mg/l vs. 29,0 mg/l;  $p < 0,05$ ), den Prozentsatz an neutrophilen Granulozyten des Differentialblutbildes (86,0 % vs. 76,7 %,  $p < 0,05$ ) sowie eine signifikant niedrigere Anzahl an Lymphozyten (775/ $\mu$ l vs. 1318/ $\mu$ l,  $p < 0,05$ ) festzustellen (siehe Tabelle 16). Bei keinem der 18 Patienten mit einem undefinierten IGRA-Ergebnis lag die Lymphozytenzellzahl oberhalb der unteren Grenze des Referenzbereichs von 1500 Zellen/ $\mu$ l (vgl. Tabelle 17 b). Im Vergleich hierzu lagen bei fünf der 19 Patienten (26%) mit einem positiven IGRA-Ergebnis und bei 56 der 168 Patienten (33%) der Patienten mit einem negativen IGRA-Ergebnis die Lymphozytenzellzahl über 1500/ $\mu$ l. Es konnte eine signifikante Korrelation der Lymphozytenzellzahl mit der T-Zell-Antwort (IFN $\gamma$ -Produktion) der Mitogen-Kontrolle nachgewiesen werden (siehe Tabelle 17 a) und b) sowie Abbildung 4, Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,298,  $p = 0,01$ ). Auffallend war auch, dass in der Gruppe der Patienten mit Lymphozytenzellzahlen von weniger als 500 Zellen/ $\mu$ l ( $n = 15$ ) keine positiven IGRA-Ergebnisse beobachtet wurden (der niedrigste Wert in der Gruppe mit pos. IGRA war 640 Zellen/ $\mu$ l, siehe Tabelle 17 a). Es wurden bei diesen 15 Patienten ebenfalls keine positiven THT dokumentiert, jedoch wurden bei drei Patienten Hinweise auf eine LTBI im Röntgen-Thorax-Befund erwähnt und bei einem Patient wurde ein TB-Kontakt anamnestisch berichtet.

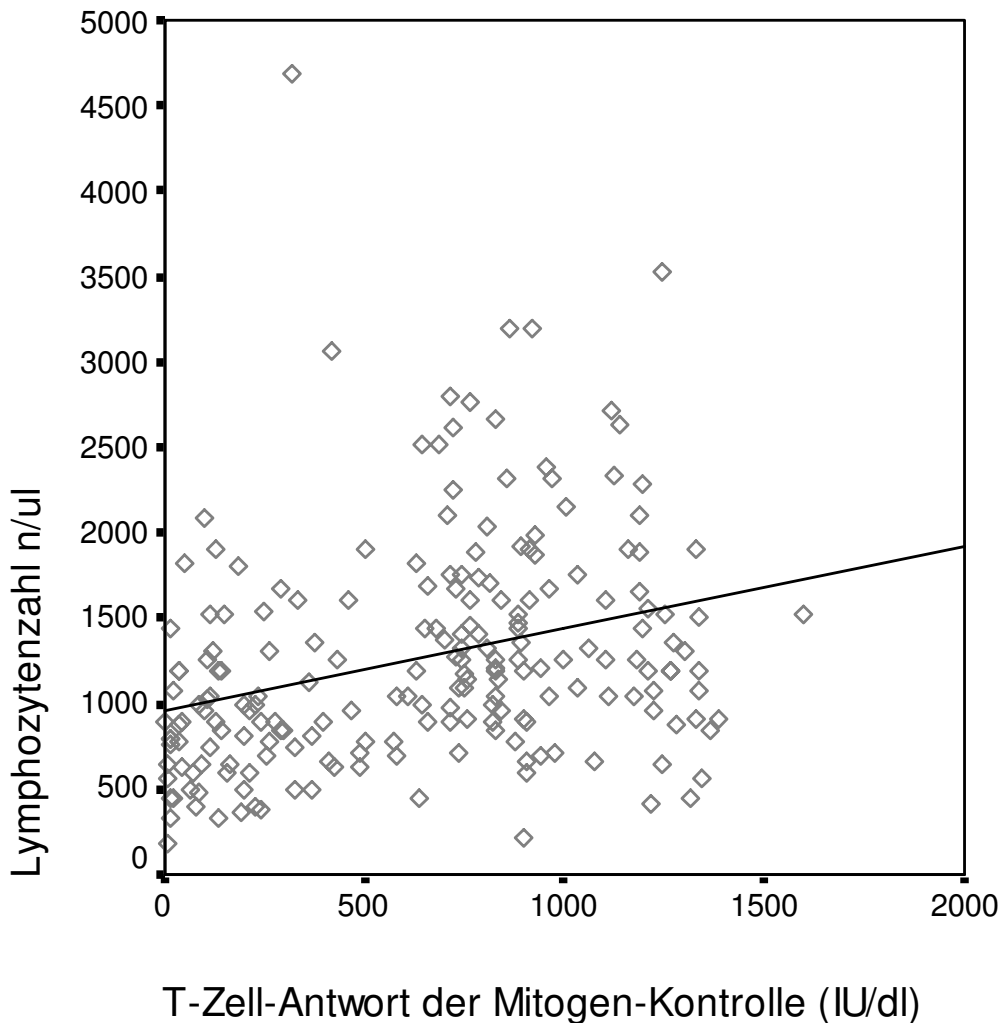
**Tabelle 16**

*Undefinierte IGRA-Ergebnisse - Laborparameter bei Klinikaufnahme*

Parameter	IGRA- Ergebnis	n	Mittelwert	Std. Abw.	δ- Mittelwerte
	undefiniert	18	10,4	3,8	
Leukozyten (n/nl)	pos. oder neg.	187	9,6	2,8	nicht signifikant
Neutrophile-Granulozyten (n/nl)	undefiniert	18	86,0	8,2	
	pos. oder neg.	187	76,7	11,0	p<0,05
Lymphozyten (n/nl)	undefiniert	18	8,4	5,5	
	pos. oder neg.	187	14,8	7,8	p<0,05
CRP (mg/l)	undefiniert	18	65,8	65,6	
	pos. oder neg.	186	29,0	40,6	p<0,05
BSG (mm/1h)	undefiniert	18	44,9	34,0	
	pos. oder neg.	186	31,2	27,6	p=0,05
Lymphozytenzahl (n/ul)	undefiniert	18	775,0	324,2	
	pos. oder neg.	187	1318,6	673,9	p<0,05

**Abbildung 4**

*Lymphozytenzahl vs. T-Zell-Antwort der Mitogen-Kontrolle*



**Tabelle 17**

*Tabelle 17 a) Lymphozytenzahl vs. IFN $\gamma$ -Produktion im IGRA mit negativen und positiven IGRA-Ergebnissen*

IGRA T-Zell Antwort (IU/dl)	Negative IGRA-Ergebnisse																				
	<500/ $\mu$ l			500 - 999/ $\mu$ l			1000- 1499/ $\mu$ l			1500 - 1999/ $\mu$ l			2000 - 2499/ $\mu$ l			2500 - 2999/ $\mu$ l			$\geq$ 3000/ $\mu$ l		
	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.
auf TB-AG	11			50			51			35			9			7			5		
auf neg. Kontrolle	21,3	27,0		8,0	7,4		9,7	9,9		7,5	10,6		5,3	3,0		16,4	18,9		2,6	0,5	
auf pos. Kontrolle	16,8	23,1		6,6	7,1		7,1	5,9		6,9	9,0		7,3	5,9		13,3	11,3		5,0	3,5	
auf pos. Kontrolle	461,0	475,3		542,4	374,5		747,6	367,5		767,8	397,8		879,8	337,1		836,1	207,4		751,4	381,8	

IGRA T-Zell Antwort (IU/dl)	Positive IGRA-Ergebnisse																				
	<500/ $\mu$ l			500 - 999/ $\mu$ l			1000- 1499/ $\mu$ l			1500 - 1999/ $\mu$ l			2000 - 2499/ $\mu$ l			2500 - 2999/ $\mu$ l			$\geq$ 3000/ $\mu$ l		
	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.
auf TB-AG	0			7			7			2			2			1			0		
auf neg. Kontrolle	.	.		412,6	521,4		596,6	346,2		38,5	0,7		480,0	199,4		47,0	.		.	.	
auf pos. Kontrolle	.	.		5,9	3,9		12,3	21,1		2,5	0,7		3,5	0,7		10,0	.		.	.	
auf pos. Kontrolle	.	.		822,9	439,2		975,7	182,1		908,0	393,2		854,0	206,5		761,0	.		.	.	

55

*Tabelle 17 b) Lymphozytenzellzahl vs. IFN $\gamma$ -Produktion im IGRA mit undefinierten IGRA-Ergebnissen und Gesamtübersicht*

IGRA T-Zell Antwort (IU/dl)	Undefinierte IGRA-Ergebnisse																				
	<500/ $\mu$ l			500 - 999/ $\mu$ l			1000- 1499/ $\mu$ l			1500 - 1999/ $\mu$ l			2000 - 2499/ $\mu$ l			2500 - 2999/ $\mu$ l			$\geq$ 3000/ $\mu$ l		
	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.
auf TB-AG	4			10			4			0			0			0			0		
auf neg. Kontrolle	7,8	7,1		8,9	10,1		3,8	1,0		.	.		.	.		.	.		.	.	
auf pos. Kontrolle	6,5	5,3		7,1	6,5		3,0	0,8		.	.		.	.		.	.		.	.	
auf pos. Kontrolle	13,8	5,1		19,8	15,1		26,3	9,4		.	.		.	.		.	.		.	.	

IGRA T-Zell Antwort (IU/dl)	Gesamt																				
	<500/ $\mu$ l			500 - 999/ $\mu$ l			1000- 1499/ $\mu$ l			1500 - 1999/ $\mu$ l			2000 - 2499/ $\mu$ l			2500 - 2999/ $\mu$ l			$\geq$ 3000/ $\mu$ l		
	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.
auf TB-AG	15			67			62			37			11			8			5		
auf neg. Kontrolle	17,7	23,8		50,4	200,8		75,5	216,8		9,2	12,5		91,6	202,1		20,3	20,6		2,6	0,5	
auf pos. Kontrolle	14,1	20,3		6,6	6,7		7,4	8,8		6,6	8,9		6,6	5,5		12,9	10,5		5,0	3,5	
auf pos. Kontrolle	341,7	450,9		493,7	411,1		726,9	391,9		775,4	393,5		875,1	308,7		826,8	193,8		751,4	381,8	

### 5.5.4.2 Vergleich der medikamentösen, immunsuppressiven Therapie bei Patienten mit undefiniertem zu Patienten mit positivem oder negativem IGRA-Ergebnis

Ein Vergleich der medikamentösen, immunsuppressiven Therapie bei Aufnahme der Patienten mit undefiniertem zu Patienten mit positivem oder negativem IGRA-Ergebnis, findet sich in Tabelle 18 a) und b). Hierbei war auffällig, dass die Patienten mit undefiniertem IGRA-Ergebnis signifikant häufiger und höhere Dosen von Kortikosteroiden vor der Testabnahme, im Vergleich zu Patienten mit positivem oder negativem IGRA-Ergebnis erhielten. So war der Anteil an Patienten mit einer Kortikosteroid-Vorbehandlung von >10 mg/d Prednisolonäquivalent in der Gruppe der Patienten mit einem undefinierten IGRA-Ergebnis signifikant höher, als in der Gruppe mit auswertbaren IGRA-Ergebnissen (44% vs. 13% vgl. Tabelle 18 a). Umgekehrt war in der Gruppe der Patienten mit einer Tagesdosis >10mg/d Prednisolonäquivalent der Anteil der Patienten mit undefiniertem IGRA-Ergebnis größer, als in der Gruppe mit <10mg/d Prednisolonäquivalent (24,2% vs. 5,8%, vgl. Tabelle 19).

**Tabelle 18**

*Tabelle 18 a) Undefinierte IGRA- Ergebnisse vs. immunsuppressive Therapie*

	IGRA - Ergebnis	Patienten	
		n=	Gesamt Anteil (%)
Kortikosteroiddosis bei Aufnahme über 10mg/d	undefiniert	8	18 44
	pos. oder neg.	25	187 13
DMARD bei Aufnahme	undefiniert	9	18 50
	pos. oder neg.	111	187 59
mehr als ein DMARD bei Aufnahme	undefiniert	4	18 22
	pos. oder neg.	32	187 17
Biologika bei Aufnahme	undefiniert	4	18 22
	pos. oder neg.	37	187 20



Tabelle 18 b) undefinierte IGRA- Ergebnisse vs. immunsuppressive Therapie

IGRA - Ergebnis	Patienten	Kortikosteroidtherapie bei Aufnahme**		
	n=	Median	Min.	Max.
undefiniert	18	2*	0	5
neg.	168	1	0	5
pos.	19	1	0	2

\*Mit  $p < 0,05$  signifikant höher als in Gruppe mit auswertbaren (pos. oder neg.) IGRA Ergebnissen.

\*\* durchschnittliche, kategorisierte Tagesdosis als Prednisolonnäquivalent: 0=keine; 1= 1-5mg; 2= 6-10mg; 3= 11-20mg; 4= 21-50mg; 5= 51-100mg

Tabelle 19

IGRA-Ergebnisse in Abhängigkeit der Kortikosteroidtherapie bei Aufnahme

	Kortikosteroiddosis vor IGRA *	IGRA-Ergebnis				**		Gesamt n=
		Neg.	Pos.	Undef.	Gesamt	Undef.	Gesamt	
		n=	n=	n=	n=	n=	%	
	keine	70	9	3	82			
	1-5mg	45	5	6	56	10	5,8	172
	6-10mg	28	5	1	34			
	11-20mg	18	0	6	24			
	21-50mg	5	0	1	6			
	51-100mg	2	0	1	3	8	24,2	33
	>100mg	0	0	0	0			

\*durchschnittliche Tagesdosis als Prednisolonnäquivalent

\*\* Anteil undefinierter IGRA-Ergebnisse in der Gruppe der Patienten mit <10mg und in der Gruppe mit >10mg mittlerer Kortikosteroidtagesdosis

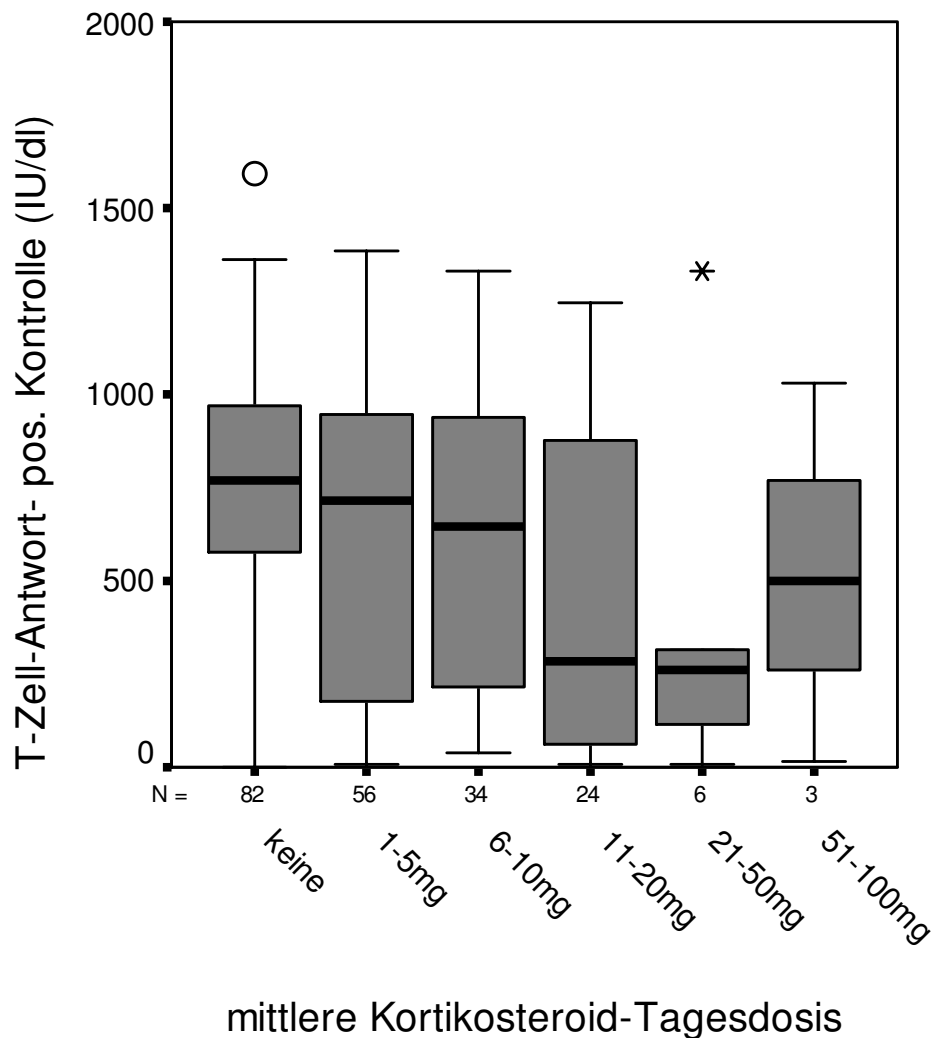
### T-Zell-Antwort der Mitogen-Kontrolle (IFN $\gamma$ -Produktion) in Abhängigkeit der Kortikosteroid-Tagesdosierung

Die Häufigkeit des Einsatzes einer Kortikosteroid-Therapie stratifiziert nach eingesetzter Tagesdosierung für Patienten mit positivem, negativem oder nicht auswertbarem IGRA-Ergebnis ist in Tabelle 20 a) und b) dargestellt. Auffällig war hierbei, dass die Höhe der T-Zell-Antworten für die Mitogen-Kontrolle mit zunehmender Dosis der Kortikosteroide niedriger ausfiel (vgl. Abbildung 5, Korrelationskoeffizient nach Spearman -0,213,  $p = 0,01$ ). Des Weiteren fiel auf, dass

sich in der Gruppe der Patienten mit einer Kortikosteroid-Tagesdosierung von über 10 mg Prednisolonäquivalent (n=33) kein positives IGRA-Ergebnis auftrat (acht IGRA waren nicht auswertbar, 25 IGRA fielen negativ aus). Es fand sich unter diesen 33 Patienten ebenfalls kein positiver THT, jedoch wurden bei zwei Patienten Hinweise für eine mögliche LTBI im Röntgen-Thorax-Befund erwähnt und in drei Fällen ein stattgehabter Kontakt zu einem Patienten mit einer TB in der Anamnese angegeben.

### Abbildung 5

*Einfluss einer Kortikosteroidtherapie auf die T-Zell-Antworten der Mitogen-Kontrolle*



**Tabelle 20**

*Tabelle 20 a) Kortikosteroidtherapie vs. IFN $\gamma$ -Produktion im IGRA mit negativen und positiven IGRA-Ergebnissen*

<b>negatives IGRA-Ergebnis</b>																		
IGRA T-Zell- Antwort (IU/dl)	keine			1-5mg			6-10mg			11-20mg			21-50mg		51-100mg			
	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.
	70			45			28			18			5			2		
auf TB-AG		9,0	10,2		8,5	7,5		9,0	9,6		14,7	24,8		6,2	6,1		4,5	2,1
auf neg. Kontrolle		7,7	7,9		8,3	8,5		5,8	6,2		11,1	18,5		3,8	1,5		5,0	1,4
auf pos. Kontrolle		764,5	352,7		651,4	417,8		617,6	414,9		599,5	382,6		455,2	494,4		766,5	372,6

<b>positives IGRA-Ergebnis</b>																		
IGRA T-Zell- Antwort (IU/dl)	keine			1-5mg			6-10mg			11-20mg			21-50mg		51-100mg			
	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.
	9			5			5			0			0			0		
auf TB-AG		458,3	417,0		488,4	437,4		316,2	447,1		.	.		.	.		.	.
auf neg. Kontrolle		4,4	2,6		17,0	24,5		4,8	1,8		.	.		.	.		.	.
auf pos. Kontrolle		883,8	206,9		1032,8	205,0		751,4	486,7		.	.		.	.		.	.

59

*Tabelle 20 b) Kortikosteroidtherapie vs. IFN $\gamma$ -Produktion im IGRA mit undefinierten IGRA-Ergebnissen und Gesamtübersicht*

<b>undefiniertes IGRA-Ergebnis</b>																		
IGRA T-Zell- Antwort (IU/dl)	keine			1-5mg			6-10mg			11-20mg			21-50mg		51-100mg			
	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.
	3			6			1			6			1			1		
auf TB-AG		3,0	1,0		7,2	5,9		5,0	.		10,5	12,9		4,0	.		11,0	.
auf neg. Kontrolle		3,0	1,0		5,7	4,6		2,0	.		9,5	7,4		4,0	.		3,0	.
auf pos. Kontrolle		16,0	15,1		16,7	12,6		35,0	.		25,0	12,9		11,0	.		14,0	.

<b>Gesamt</b>																		
IGRA T-Zell- Antwort (IU/dl)	keine			1-5mg			6-10mg			11-20mg			21-50mg		51-100mg			
	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.	n=	MW	Std.Abw.
	82			56			34			24			6			3		
auf TB-AG		58,1	193,0		51,2	181,8		54,1	191,1		13,6	22,2		5,8	5,6		6,7	4,0
auf neg. Kontrolle		7,1	7,4		8,8	10,5		5,5	5,7		10,7	16,3		3,8	1,3		4,3	1,5
auf pos. Kontrolle		750,2	363,8		617,5	445,8		620,1	427,3		455,9	415,7		381,2	477,9		515,7	508,1

## 5.6 Klinische Konsequenzen der LTBI-Diagnostik

Die Häufigkeit einer Biologika-Therapie bei Entlassung wird stratifiziert für den Ausgang des IGRA in Tabelle 21 dargestellt. Von den 205 in der vorliegenden Arbeit analysierten Patienten erhielten 102 (49,8 %) eine Therapie mit Biologika (TNF $\alpha$ -Inhibitoren n=62; Rituximab n=30; Abatacept n=10). Bei zehn dieser 102 Patienten fiel der IGRA positiv und bei 84 Patienten negativ aus.

**Tabelle 21**

*Biologika-Therapie bei Entlassung*

	IGRA-Ergebnis			Gesamt
	Neg.	Pos.	Undef.	
Biologika-Therapie	n=	n=	n=	n=
nein	84	9	10	103
ja	84	10	8	102

### 5.6.1 Klinische Konsequenzen bei Patienten mit negativem IGRA-Ergebnis

Eine Therapie mit Biologika wurde bei 84 von den 168 Patienten mit negativem IGRA-Ergebnis eingeleitet bzw. fortgeführt (siehe auch Tabelle 21). Bei keinem Patient wurden Anzeichen einer LTBI im Röntgen-Thorax oder Hinweise auf LTBI in der Anamnese als Kontraindikation für eine Behandlung mit Biologika angeführt. Bei den drei Patienten mit negativem IGRA- und positivem THT-Ergebnis wurde in zwei Fällen eine Biologika-Therapie eingeleitet (Patient-Nr. 2 und 215), hierunter auch bei der Patientin mit den LTBI-Anzeichen im Röntgen und der Anamnese.

Eine prophylaktische Therapie mit INH wurde bei diesen Patienten nicht veranlasst. Bei dem einen Patient, der keine Biologika erhielt, war der Grund dafür nicht explizit dokumentiert.

### **5.6.2 Klinische Konsequenzen bei Patienten mit positivem IGRA-Ergebnis**

Unter den 19 Patienten mit einem positiven IGRA-Ergebnis wurde in zehn Fällen eine Biologika-Therapie eingeleitet. Eine prophylaktische INH-Therapie wurde hierbei bei drei Patienten veranlasst.

Bei den sieben Patienten, welche keine prophylaktische LTBI-Therapie mit INH erhielten, wurde in sechs Fällen der IGRA vor einer Therapie mit Rituximab durchgeführt. Bei einem Patient (Nr. 138) erfolgte die Durchführung des IGRA vor einer Umstellung der Therapie von Etanercept auf Adalimumab. Da der Patient die Therapie mit Etanercept zuvor schon ein Jahr lang komplikationslos erhalten hatte, wurde von den behandelnden Ärzten hier von einer prophylaktischen LTBI-Therapie mit INH abgesehen.

Bei den Patienten, die keine Biologika-Therapie erhielten, war die Ursache, sofern dokumentiert, eine geringe Aktivität der Grunderkrankung oder gutes Ansprechen auf die Anpassung der konventionellen Therapie. Bei drei Patienten wurde die Indikation aufgrund des positiven IGRA kritisch diskutiert und infolgedessen vorerst ein Therapieversuch ohne den Einsatz von Biologika unternommen.

## 6 Diskussion

### 6.1 Allgemeines

In der vorliegenden Arbeit wurden, um den diagnostischen Zugewinn der Durchführung eines IGRA als zusätzlichem Screeningverfahren im Vergleich zur alleinigen Anwendung der bisherigen Verfahren (THT, Röntgen-Thorax und Anamneseerhebung) zu untersuchen, anhand der Labordatenbank des mikrobiologischen Instituts der Universitätsklinik Regensburg, alle IGRA erfasst, welche im Untersuchungszeitraum von der Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie des Asklepios Klinikums, Bad Abbach, durchgeführt wurden. Anschließend wurden die 205 Patienten in die retrospektive Datenauswertung aufgenommen, bei welchen der IGRA im Rahmen des LTBI-Screenings vor einer geplanten Biologika-Therapie durchgeführt wurde. Von diesen 205 IGRA-Untersuchungen fielen 19 positiv, 18 undefiniert und 186 negativ aus. Es waren 158 THT-Ergebnisse verfügbar, von denen 151 negativ und 7 positiv ausfielen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 56 Jahre ( $\pm 14$  Jahre), 128 der Patienten waren weiblich (62,4%), 61% litten an Rheumatoider Arthritis, 22% an einer Spondyloarthritis und 9% an einer Psoriasisarthritis. In den übrigen Fällen wurden hauptsächlich undifferenzierte Arthritiden, Kollagenosen und Vaskulitiden als Entlassdiagnosen erhoben.

Es finden sich in der Literatur bereits mehrere Studien, welche die Durchführung eines IGRA im Vergleich zu THT und teilweise Röntgen-Thorax sowie standardisiert erhobenen Anamnesedaten vor einer geplanten TNF $\alpha$ -Inhibitor-Therapie beschreiben. Bocchino et al. führte 2008 eine prospektive Studie in Italien mit 69 geeigneten Patienten für eine Therapie mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren durch, davon 26% mit

Rheumatoider Arthritis, 38% mit Psoriasisarthritis und 36% mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Das Durchschnittsalter betrug hier 45,2 Jahre ( $\pm 12,6$  Jahre) und 43,5% der Patienten waren weiblich [32]. Chen et al. untersuchte 2008 in einer prospektiven Studie aus Taiwan 43 Patienten mit Rheumatoider Arthritis vor einer geplanten TNF $\alpha$ -Inhibitor-Therapie, davon 83% Frauen. Der Altersdurchschnitt betrug hier 52,6 Jahre ( $\pm 10,2$  Jahre) [33]. Greenberg et al. führte 2008 eine prospektive Studie mit 61 Kandidaten für eine TNF $\alpha$ -Inhibitor-Therapie zur Therapie einer Rheumatoiden Arthritis (Altersdurchschnitt 49,5 Jahre,  $\pm 11,1$  Jahre; 83,6% weibliche Patienten) und einer Kontrollgruppe mit 42 gesunden Probanden (Altersdurchschnitt 35 Jahre,  $\pm 8,4$  Jahre; 76,2% weiblich) durch. Es erfolgte ein THT und bei negativem THT-Ergebnis wurde das Screening um einen IGRA erweitert. Bei dieser Studie wurden allerdings nur Patienten eingeschlossen, die für wenigstens zwei Wochen weniger als 15mg Prednisolonäquivalent pro Tag erhielten und auch sonst keine „Chemotherapeutika“ erhielten oder anderweitig immungeschwächt waren [34]. In einer schweizer Studie untersuchte Matulis et al. im Jahr 2008 142 Patienten mit diversen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen vor einer Therapie mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren, davon 28% mit Rheumatoider Arthritis, 40% mit Spondyloarthritis und 31% undifferenzierte Arthritis oder andere. 50% der Patienten waren weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 47,9 Jahre ( $\pm 13,2$  Jahre) [35]. Murakami et al. verglich in einer Studie aus Japan im Jahr 2009 141 BCG geimpfte gesunde Probanden, 35 Patienten mit TB und 71 Kandidaten für eine TNF $\alpha$ -Inhibitor-Therapie mit Rheumatoider Arthritis (46,8% weiblich). Das Durchschnittsalter betrug 55,2 Jahre ( $\pm 11,5$  Jahre). [36]. Ponce de Leon et al. untersuchte 2008 in einer peruanischen Studie 194 Patienten, davon 101 Patienten mit Rheumatoider Arthritis (90,1% weiblich, Durchschnittsalter 57,6 Jahre,  $\pm 12,6$  Jahre) und eine Kontrollgruppe mit 93 gesunden Personen (84,9% weiblich,

Durchschnittsalter 56,2 Jahre,  $\pm 15,2$  Jahre) [37]. Pratt et al. veröffentlichten 2007 eine Studie aus Großbritannien mit 101 Rheumatoide-Arthritis-Patienten. Der Alterdurchschnitt betrug 55 Jahre ( $\pm 11$  Jahre). 77% der Patienten waren weiblich [28]. In einer französischen Studie von Sellam et al. wurden 2007 68 Patienten mit verschiedenen entzündlich-rheumatischen Grunderkrankungen vor einer geplanten Therapie mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren untersucht. Davon 43% mit Rheumatoider Arthritis (n=29), 38% mit Spondyloarthritiden (n=25) und 21% mit Morbus Crohn (n=14) [30]. Soborg et al. untersuchte im Jahr 2009 302 Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen in Dänemark auf divergente IGRA (n=294) und THT (n=241) - Testergebnisse. Davon 51% mit Rheumatoider Arthritis, 13% mit Spondyloarthritis, 17% mit Sarkoidose und 19% andere, 62% der Patienten waren weiblich. Das mediane Patientenalter betrug hier 49,8 Jahre [38]. In einer griechischen Studie analysierte Vassilopoulos et al. im Jahr 2008 70 Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen vor einer TNF $\alpha$ -Inhibitor-Therapie, davon 53% (n=37) weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 51 Jahre ( $\pm 16,9$  Jahre) [39].

Im Gegensatz zu den o.g. zumeist prospektiven Studien basiert die vorliegende Arbeit auf retrospektiver Datenerhebung, die Patientenzahl ist jedoch im Vergleich mit den meisten bisher durchgeführten Studien zu dem bearbeiteten Thema bis auf wenige Ausnahmen deutlich höher.

Eine Übersicht der Patientenkollektive der o.g. Studien im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit zeigt Tabelle 22.



**Tabelle 22***Patientenkollektive aktueller Studien im Vergleich*

Autoren	Land	Jahr	p/k**	Fall zahl n=	Alter, Mittelwert (Jahre)	Std. Abw. ( $\pm$ )	Weiblich (%)	Grunderkrankung		
								RA* (%)	SA* (%)	Andere (%)
Vorliegende Arbeit	Deutschland	2009	p	205	56	( $\pm$ 14 )	62,4	61	22	17 (davon 9% PA*)
Bocchino et al.	Italien	2008	p	69	45,2	( $\pm$ 13 )	43,5	26		74 (36% CED*, 38% PA*)
Chen et. al.	Taiwan	2008	p	43	52,6	( $\pm$ 10 )	83	100		
Greenberg et. al.	USA	2008	p	61	49,5	( $\pm$ 11 )	83,6	100		
			k	42	35	( $\pm$ 8 )	76,2		100 (gesunde Probanden)	
Matulis et. al.	Schweiz	2008	p	142	47,9	( $\pm$ 13 )	50	28	40	31
Murakami et. al.	Japan	2009	p/k	247	55,5	( $\pm$ 12 )	46,8	29		71,3 (davon 57,1% BCG geimpfte Gesunde, 14,2% TB-Erkrankte)
Ponce de Leon et. al.	Peru	2008	p	101	57,6	( $\pm$ 13 )	90,1	100		
			k	93	56,2	( $\pm$ 15 )	84,9		100 (gesunde Probanden)	
Pratt et. al.	GB	2007	p	101	55	( $\pm$ 11 )	77	100		
Sellam et. al.	Frankreich	2007	p	68	46,9	k.A.	k.A.	43	38	21 (CED*)
Soborg et. al.	Dänemark	2009	p	302	49,8***	k.A.	62	51	13	36 (davon 17% Sarkoidose)
Vassilopoulos et al.	Griechenland	2008	p	70	51	( $\pm$ 17 )	53	100		

\* PA= Psoriasisarthritis; SA= Spondyloarthritiden; RA= Rheumatoide Arthritis; CED= Chronisch- Entzündliche- Darmerkrankungen

\*\* p=Patienten- oder k=Kontrollgruppe

\*\*\* Median

## 6.2 undefinierte IGRA-Ergebnisse

Im untersuchten Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit fanden sich 18 (8,8%) undefinierte IGRA-Ergebnisse. Im Zeitraum unmittelbar nach Einführung des IGRA als klinischer Standard waren die Informationen über Besonderheiten bei der Blutabnahme noch nicht bei allen beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern verbreitet. So wurden beispielsweise die Teströhrchen zu Beginn teilweise zu stark befüllt, was die Wahrscheinlichkeit eines undefinierten IGRA-Ergebnisses erhöht, so dass vermutlich ein gewisser Anteil der undefinierten Testergebnisse durch diesen Umstand erklärt werden kann. In den Unterlagen des mikrobiologischen Instituts wurde die Information, dass ein Teströhrchen zu stark befüllt worden war explizit nur in einem Fall erwähnt. Ein weiterer Hinweis darauf, dass ein größerer Anteil der undefinierten Ergebnisse möglicherweise durch eine übermäßige Befüllung der Teströhrchen beeinflusst wurde, zeigt sich jedoch in der Verteilung der undefinierten Ergebnisse auf den Untersuchungszeitraum von 9 Monaten. Hierbei fiel auf, dass im ersten Monat nach Einführung des IGRA (in welchem auch der Untersuchungszeitraum begann) 33% (n=6) und in den ersten vier Monaten 78% (n=14) aller undefinierten Ergebnisse auftraten. Die Anzahl der undefinierten Ergebnisse, bei welchen die fehlende Aussagekraft des Tests durch eine Therapie mit Immunsuppressiva bzw. Kortikosteroiden begründet ist, wäre in diesen Daten somit vermutlich als noch geringer einzuschätzen.

Die Häufigkeit des Auftretens undefinierter IGRA-Ergebnisse ist vergleichbar mit anderen Studien mit rheumatologischen Patienten; so fanden sich beispielsweise bei Chen et al. in einer 2008 publizierten Studie 5,7% [33], bei Matulis et al. waren es 6% [35], bei Pratt et al. 2007 ergaben sich 9,9% undefinierte Ergebnisse [28]. Etwas höher lagen die Anteile bei Greenberg et al. mit 11,5% [34] und bei Ferrara et al.

2006 in einer Studie mit u.a. immunsupprimierten Patienten mit 11% [24]. In anderen Studien, ebenfalls mit rheumatologischem Patientengut, fanden sich zum Teil auch deutlich niedrigere Anteile für undefinierbare Ergebnisse; so fand Bocchino et al. 2008 nur 2,8% solcher undefinierter IGRA-Ergebnisse [32]. In den Studien von Sellam et al., Matulis et al., Juni et al., und Pratt et al. konnte hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen bzw. immunsuppressiver Behandlung und Patienten der Kontrollgruppen festgestellt werden [35] [28] [30]. Im Gegensatz hierzu fanden Greenberg et al. lediglich 2,4% undefinierte Ergebnisse in ihrer Kontrollgruppe [34]. Ferrara et al. konnten in zwei Studien jeweils 2005 und in einer weiteren Studie 2006 signifikante Unterschiede zwischen immunsupprimierten Patienten und den Kontrollgruppen nachweisen, wobei hier der Großteil der Patienten in der immunsupprimierten Gruppe onkologische Chemotherapie-Patienten oder Patienten mit hochdosierter Prednisolontherapie ( $\geq 15\text{mg/d}$ ) waren [24, 40].

### **6.2.1 Einfluss der Lymphozytenzellzahl auf das IGRA-Ergebnis**

Bei allen Patienten mit einem undefinierten IGRA-Ergebnis lag zur Testdurchführung die Lymphozytenzellzahl unterhalb des Normbereiches, allerdings hatten auch bei den auswertbaren Testergebnissen viele Patienten Lymphozytenzellzahlen unterhalb des Normbereichs. Im direkten Vergleich zeigte sich, dass die Lymphozytenzellzahlen der Patienten mit undefiniertem IGRA-Ergebnis signifikant niedriger waren als bei den Patienten mit positivem oder negativem Testergebnis (Mittelwert  $775/\mu\text{l}$  vs.  $1318/\mu\text{l}$ ,  $p < 0,05$ ) bei gleichzeitig höheren Werten für CRP, Prozentsatz an neutrophilen Granulozyten und der BSG.

Brock und Ruhwald kamen in ihrer Studie bei HIV-infizierten Patienten zu ähnlichen Ergebnissen: Der Anteil undefinierter IGRA-Ergebnisse bei Patienten mit niedrigen CD4-Lymphozytenzellzahlen war signifikant höher als in der Kontrollgruppe [41].

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der T-Zell-IFN $\gamma$ -Produktion mit der Höhe der Lymphozytenzellzahl (Korrelationskoeffizient 0,298 nach Pearson), so dass sich bei niedrigeren Lymphozytenzellzahlen auch niedrigere ELISA-Testwerte für IFN $\gamma$  der Mitogen-Kontrolle ergaben. Das gleiche Phänomen wurde auch von Brock et al. für die Anzahl an CD4-Lymphozyten bei IGRA Untersuchungen bei HIV Patienten (s.o.) beobachtet [41]. Matulis et al. fanden eine ähnliche Korrelation bei Patienten unter einer Therapie mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren [35].

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Studie lagen wenig vergleichbare Daten vor, welche den Zusammenhang der Lymphozytenzellzahl mit dem IGRA-Ergebnis oder der Höhe der T-Zell-Antwort (IFN $\gamma$ -Produktion) beschrieben. Die o.g. Studien untersuchten speziell den Zusammenhang mit CD4-T-Lymphozyten bei HIV-Infizierten. Es müssten also weitere Untersuchungen der IGRA-Ergebnisse und der Höhe der T-Zell-Antwort (IFN $\gamma$ -Produktion), in Abhängigkeit der Lymphozytenzellzahl mit zusätzlicher quantitativer Bestimmung der T-Lymphozyten-Untergruppen folgen, um zu klären, ob die Gesamt-Lymphozytenzellzahl oder eine einzelne Lymphozyten-Untergruppe den eigentlichen Einflussfaktor darstellt.

### **6.2.2 Einfluss einer Therapie mit Kortikosteroiden auf das IGRA-Ergebnis**

Es ergab sich ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens undefinierter Ergebnisse ab einer Tagesdosis von über 10 mg Prednisolonäquivalent. Im direkten Vergleich zeigte sich, dass die mediane Kortikosteroid-Tagesdosis bei den Patienten mit undefinierten IGRA-Ergebnissen signifikant höher war als bei den Patienten mit positiven oder negativen Testergebnissen.

Wie für die Lymphozytenzellzahl konnte auch für die Kortikosteroid-Tagesdosis eine signifikante Korrelation mit der Höhe der ELISA-Werte für IFN $\gamma$  der Mitogen-Kontrolle nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient nach Spearman -0,213). Im Gegensatz zu diesen Daten fanden Matulis et al. diese Korrelation in ihren Daten nicht [35].

Bei der Bewertung der Verhältnisse von IFN $\gamma$ -Produktion von T-Zellen auf einen Mitogen-Stimulus zu der Kortikosteroid-Tagesdosis bzw. zu der Lymphozytenzellzahl ist zu bedenken, dass hier ein Zusammenhang zwischen der Lymphozytenzellzahl im peripheren Blutbild und einer Therapie mit Kortikosteroiden im Sinne einer negativen Korrelation besteht (In der vorliegenden Studie fand sich diesbezüglich ein signifikanter Korrelationskoeffizient nach Spearman von -0,411). Es lässt sich somit aus den vorliegenden Daten nicht zweifelsfrei klären, ob die Korrelation der IFN $\gamma$ -Produktion mit den Lymphozytenzahlen nur eine Folge der Abhängigkeit der Lymphozytenzellzahlen von der Kortikosteroid-Therapie ist oder ob sie einen statistisch unabhängigen Einflussfaktor darstellt.

Zur Klärung müssten in vitro Stimulations-Experimente mit Lymphozyten in Anwesenheit unterschiedlicher Kortikosteroidkonzentrationen durchgeführt werden.

### **6.2.3 Undefinierte Ergebnisse und Basistherapeutika**

Es konnte in dieser Studie kein relevanter Einfluss von TNF $\alpha$ -Inhibitoren, Abatacept, Rituximab oder anderen klassischen Basistherapeutika auf die Häufigkeit des Auftretens undefinierter Ergebnisse oder die Höhe der IFN $\gamma$ -Produktion auf den Mitogen-Stimulus im IGRA festgestellt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Studie unter laufender Infliximabtherapie, wo lediglich 5% an undefinierten IGRA-Ergebnissen festgestellt wurden [31]. Auch in einer Studie unter laufender Adalimumab-Therapie konnte kein wesentlicher Einfluss dieser Therapie auf das

Testergebnis festgestellt werden [33]. Im Widerspruch hierzu beschreiben Matulis et al. jedoch eine verminderte IFN $\gamma$ -Produktion im IGRA bei Patienten unter TNF $\alpha$ -Inhibitor-Therapie [35] und Hamdi et al. fanden eine verminderte Proliferation von IFN $\gamma$ -produzierenden CD4-Lymphozyten auf eine Stimulation mit CFP10-Antigen bei Patienten mit stattgehabter TB nach zweiwöchiger Therapie mit einem TNF $\alpha$ -Inhibitor [42].

#### **6.2.4 Keine positiven IGRA-Ergebnisse bei hoher Kortikosteroid-Tagesdosis bzw. sehr niedriger Lymphozytenzellzahl**

Im Zusammenhang mit den Einflussfaktoren auf undefinierte Ergebnisse sei auch erwähnt, dass sich in den Gruppen der Patienten mit Lymphozytenzellzahlen unter 500/ $\mu$ l oder mit einer Kortikosteroid-Tagesdosis über 10 mg Prednisolonäquivalent keine positiven IGRA-Ergebnisse fanden. In diesen Gruppen fand sich ebenfalls kein positives THT-Ergebnis. Da niedrige Lymphozytenzellzahlen und eine hochdosierte Kortikosteroid-Therapie bekannte Risikofaktoren für falsch-negative THT-Ergebnisse darstellen [36, 38], die Informationen aus Röntgen-Thorax und Anamnese aber keine sichere Einschätzung, ob eine LTBI vorliegt oder nicht, zulassen, kann Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden, ob sich in den Gruppen mit sehr niedrigen Lymphozytenzellzahlen oder mit einer Kortikosteroid-Therapie von über 10 mg Prednisolonäquivalent pro Tag möglicherweise falsch negative IGRA-Testergebnisse befanden.

Hierfür wäre die Verlaufsbeobachtung der Patienten, mit Erfassung des Auftretens einer TB-Reaktivierung als definierter Zielparameter, erforderlich.

### **6.3 Röntgen-Thorax-Befund**

Die Röntgen-Thorax-Befunde zeigten nur wenig Übereinstimmung mit den Ergebnissen der anderen LTBI-Screening-Verfahren. Dies dürfte darauf zurückführbar sein, dass eine LTBI nicht immer mit im konventionellen Röntgenbild erkennbaren pathologischen Veränderungen einhergeht und selbst als typisch beschriebene radiologische Zeichen für eine LTBI wenig spezifisch sind [22]. So wird auch in den 2009 aktualisierten Diagnostik-Richtlinien der Röntgen-Thorax Untersuchung hauptsächlich ein Stellenwert zum Ausschluss einer aktiven Tuberkulose zugeschrieben und der Nachweis von spezifischen, pathologischen Röntgen-Befunden nur bei 10 % bis 20% der Patienten mit einer LTBI angenommen [22].

### **6.4 LTBI-Screening-Verfahren im Vergleich**

#### **6.4.1 Negative IGRA-Ergebnisse**

Bei den Patienten mit negativem IGRA-Ergebnis zeigte sich eine gute Übereinstimmung mit den THT-Ergebnissen: Von den 129 Patienten die in dieser Gruppe einen THT erhielten, waren 126 negativ (97,7%). Vergleichbare Übereinstimmungen für negative IGRA-Ergebnisse fanden auch Vassilopoulos et al. [39]. Bei den drei positiven THT in dieser Gruppe war bei zwei Patienten eine LTBI sehr unwahrscheinlich, da sich in der weiteren Diagnostik und Anamnese keinerlei Hinweise für eine LTBI ergaben und der THT Durchmesser in beiden Fällen mit 5 mm grenzwertig war. Bei einem Patient jedoch muss ein falsch-negatives Ergebnis des IGRA vermutet werden. Dieser Patient wird detailliert in Abschnitt 6.5 abgehandelt. Die Einleitung der Therapie mit Biologika erfolgte bei den diskordanten Ergebnissen bei zwei Patienten. Bei keinem der Patienten wurden als Grund für den

Verzicht auf eine Biologika-Therapie Anzeichen einer LTBI im Röntgen-Thorax oder Hinweise auf LTBI in der Anamnese angeführt.

Bezüglich der Konsequenz diskordanter Befunde konnten Chen et al. zeigen, dass bei Patienten, welche im THT positive aber im IGRA negative Befunde aufwiesen, im Zeitraum einer zwölfmonatigen Adalimumab-Therapie keine aktive TB auftrat [33].

In dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit konnte aufgrund der nur sehr gering berichteten BCG-Impfrate kein relevanter Anteil von Patienten mit falsch positiven THT als Folge einer BCG-Impfung nachgewiesen werden, die somit von der höheren Spezifität des IGRA für eine LTBI profitiert hätten. Die Ursachen hierfür sind nicht klar ersichtlich. So wurde bis 1998 die BCG-Impfung in Deutschland noch empfohlen [43], so dass insgesamt ein höherer Anteil an pos. THT zu erwarten gewesen wäre. Die Gründe könnten darin liegen, dass die BCG-Impfung in der Kindheit möglicherweise keine Interferenz mit dem aktuellen THT mehr zeigte. Der Umstand, dass der Einfluss der BCG-Impfung auf den THT mit der Zeit zurückgeht, ist in der Literatur gut dokumentiert [27, 44]. Des Weiteren wird in Deutschland seit 1993 die BCG-Impfung für Erwachsene nicht mehr empfohlen [43], so dass Patienten im Kollektiv, die in früher Kindheit nicht geimpft wurden u.U. auch später keine BCG-Impfung mehr erhielten. Ein Teil der Patienten hatte möglicherweise auch aufgrund der zumeist bestehenden Immunsuppression zum Testzeitpunkt (s.o.) ein negatives THT Ergebnis, welches ohne immunsuppressive Therapie ggf. positiv aufgrund einer früher stattgehabten BCG-Impfung ausgefallen wäre. Bestärkt wird diese Annahme dadurch, dass Studien mit nicht-immunsupprimierten BCG geimpften Patienten deutlich höhere Anteile an diskordanten Ergebnissen bei negativen IGRA fanden [45-47]. Dinser et al. fanden in einer deutschen Studie mit Patienten unter



Immunsuppression ebenfalls eine Unterschätzung des Anteils der BCG-Geimpften [48].

Leider war die anamnestische Information über eine stattgehabte BCG-Impfung nur in Einzelfällen vorhanden, vermutlich sind sich die wenigsten Patienten über ihren genauen Impfstatus bewusst und ein Impfausweis lag nicht vor.

Es zeigte sich kein Hinweis dafür, dass der IGRA durch eine BCG-Impfung beeinflusst wurde. Diese Ergebnisse decken sich mit den meisten Publikationen zu diesem Thema [24, 29, 35, 39, 40].

Die Übereinstimmung von THT und IGRA mit Röntgen-Thorax-Befund und Anamnese war eher mäßig, da hier immerhin bei 27/141 Hinweise für eine LTBI im Röntgen gesehen wurden und 17/148 stattgehabten Kontakt zu TB angaben. Die Ursachen hierfür sind am ehesten, wie oben beschrieben, die niedrige Spezifität der radiologischen Befunde und der vermutlich niedrige positiv-prädiktive Wert der anamnestischen Information eines TB-Kontaktes als Fragebogen-Bestandteil.

#### **6.4.2 Positive IGRA-Ergebnisse**

Im Vergleich zu den THT-Ergebnissen (bei 16 Patienten verfügbar) war besonders auffällig, dass lediglich vier Patienten (25%) konkordant-positive THT zeigten.

Bei zehn Patienten mit positivem IGRA-Ergebnis wurde eine Biologika-Therapie eingeleitet. Eine INH-Prophylaxe wurde nur bei drei Patienten veranlasst, da bei den übrigen zumeist der IGRA vor einer Rituximab-Therapie durchgeführt wurde, für welches derzeit eine INH-Prophylaxe nicht zwingend empfohlen wird [49]. Von diesen drei Patienten war nur bei einem der THT positiv.

Das zeigt, dass in diesem Kollektiv, aufgrund der Durchführung des IGRA auch vor einer Rituximab-Therapie, relativ selten die Konsequenz einer INH-Prophylaxe

gezogen wurde. Gleichzeitig fanden sich trotz dieses Umstandes zwei Patienten, die bei alleiniger Testung mittels THT einer INH-Prophylaxe entgangen wären.

Bei Pratt et al., einer Studie mit LTBI-Screening vor TNF $\alpha$ -Inhibitoren, fiel der Anteil der Patienten, welche eine INH-Prophylaxe erhielten, deutlich höher aus [28].

Matulis et al. fanden ebenfalls eine niedrige Übereinstimmung zwischen den beiden Testverfahren und konnten dabei nachweisen, dass die Wahrscheinlichkeit positiver IGRA-Ergebnisse stärker mit Risikofaktoren für LTBI korrelierte als bei dem THT. Sie führen an, dass eine Erklärung für bessere Übereinstimmung in vorangegangenen Studien [24, 40, 50-52] u.a. darin begründet sein könnte, dass dort teilweise der Elispot-Test [24, 52] im Vergleich zum THT verwendet wurde [35]. Sellam et al. fanden ebenfalls bei Kandidaten für eine Anti-TNF $\alpha$ -Behandlung unter Patienten mit abgelaufener TB und positiven IGRA-Ergebnissen 38,8% (5/13) negative THT [30]. Dinser et al. konnten eine höhere Sensitivität für den IGRA nachweisen [48]. Die niedrige Übereinstimmung positiver IGRA-Ergebnisse mit den THT-Befunden bzw. eine höhere Sensitivität des IGRA ist auch in weiterer Literatur vielfach beschrieben.[31-33, 38, 53-55].

Bei der Betrachtung der Röntgen-Thorax-Befunde fiel die Übereinstimmung noch weitaus geringer aus. Hier wurden lediglich bei einem Patient (von 16 mit verfügbaren Daten) Anzeichen einer LTBI beschrieben. Über 90% waren hier also diskordant und wären allein radiologisch nicht diagnostiziert worden.

Bei den anamnestischen Informationen waren fünf Patienten mit Risikofaktoren für LTBI in der Gruppe mit positiven IGRA (26%). Alle Patienten mit stattgehabter TB-Infektion (n=2) in der Anamnese hatten positive IGRA-Ergebnisse. Von diesen war nur bei einem der THT positiv.

Sester et al. beschrieben auch nur drei positive THT auf fünf Patienten mit

dokumentierter TB-Infektion in der Vorgeschichte [25]. Diesbezüglich fanden Chen, et al. einen Patienten mit positivem IGRA, der nach 12 Monaten Adalimumab-Therapie eine aktive TB entwickelte und der THT weiterhin ein negatives Ergebnis lieferte [33].

Die diskordant-negativen THT können also vermutlich im Zusammenhang mit der, in der Literatur beschriebenen [25, 48, 56], niedrigeren Sensitivität des THT gesehen werden und nicht, wie von anderen Autoren teilweise diskutiert wird, von falsch positiven IGRA Ergebnissen [27].

Bei genauerer Betrachtung der diskordanten Ergebnisse zeigte sich, dass der Median der kategorisierten Kortikosteroid-Tagesdosis während des THT dieser Patienten höher war (1,5 vs. 0,5) und gleichzeitig die IFN $\gamma$ -Produktion auf den Mitogen-Stimulus im IGRA niedriger ausfiel, als in der Gruppe der konkordant-positiven Testergebnisse (Mittelwert 296 IU/dl vs. 855IU/dl). Die Patientenzahlen in diesen Gruppen sind nur gering, so dass die Daten mit Vorsicht betrachtet werden müssen. Versteht man die IFN $\gamma$ -Produktion auf den Mitogen-Stimulus als Ausdruck der Immunkompetenz der T-Lymphozyten, so könnte dies ein weiteres Indiz dafür sein, dass unter einer verminderten T-Zell-Reaktivität infolge einer Kortikosteroid-Therapie die Wahrscheinlichkeit für ein positives THT-Ergebnis sinkt und der IGRA insbesondere unter diesen Umständen eine höhere Sensitivität besitzt. Der Umstand, dass unter höheren Kortikosteroid-Tagesdosen die Wahrscheinlichkeit eines positiven THT sinkt, konnte bereits gezeigt werden [36, 38]. Ponce de Leon et al. konnten in ihrer Studie in Peru ebenfalls nachweisen, dass der IGRA bei immunsupprimierten Patienten und in der Kontrollgruppe vergleichbare Ergebnisse lieferte, während der THT bei immunsupprimierten Patienten signifikant weniger LTBI detektierte [37]. Vassilopoulos et al. fanden eine Assoziation zwischen einer

Kortikosteroid-Therapie und IGRA positiven / THT negativen Befunden wie auch eine Assoziation einer BCG-Impfung mit THT positiven / IGRA negativen Befunden [39].

Soborg et al. konnten in einer aktuellen Studie aus Dänemark zeigen, dass bei hohem Anteil diskordanter Ergebnisse die Wahrscheinlichkeit für ein positives IGRA-Ergebnis stärker mit Risikofaktoren für eine LTBI korrelierte, als ein positives THT-Ergebnis und die Wahrscheinlichkeit eines positiven THT-Ergebnisses mit der Höhe der Dosis einer Kortikosteroid-Therapie sinkt [38].

In einer weiteren prospektiven Studie bei nicht immunsupprimierten Patienten, welche die Progressionsrate von THT positiven- und IGRA positiven Patienten zu einer aktiven TB untersuchte, konnte gezeigt werden, dass der THT zwar häufiger ein positives Ergebnis lieferte, die Assoziation mit einer Progression jedoch deutlich niedriger war [57]. Unter den Patienten mit beobachteter TB-Progression hatte dort ein Patient initial einen negativen THT, wobei die IGRA initial alle positiv ausfielen.

Zusammenfassend wäre in der vorliegenden Studie bei 14 (74%) der 19 Patienten, bei welchen eine LTBI mittels IGRA diagnostiziert wurde, die LTBI mit den Screening-Verfahren THT und Röntgen-Thorax nicht detektiert worden. In der Literatur ist weitläufig eine höhere Detektionsrate des IGRA für LTBI im Vergleich zum THT beschrieben (s.o.). Der alleinige THT in Kombination mit Anamnese und Röntgen-Thorax als Screening-Standard zur Detektion einer LTBI scheint somit nicht mehr vertretbar und widerspräche den aktuellsten Empfehlungen des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie [22].

Auch zukünftig werden Patienten mit hohen Kortikosteroid-Tagesdosen, negativem THT und wiederholt undefiniertem IGRA-Ergebnis problematisch in der Risikoeinschätzung für das Vorliegen einer LTBI sein, da aufgrund der vorliegenden

Studie und der Daten anderer Studien bei o.g. Sachverhalten die Sensitivität des THT in Frage zu stellen ist. Bei diesen Patienten müsste in Anbetracht der Datenlage und den aktuellen Empfehlungen [22] die Entscheidung, ob eine prophylaktische INH-Therapie (die bekanntermaßen ebenfalls nicht ohne Risiko für den Patienten ist) indiziert ist, auf erwiesenermaßen relativ unspezifische sowie wenig sensitive (s.o.) Informationen wie Röntgen-Thorax und Anamnese basiert werden. Diesbezüglich wird es noch weiterer Untersuchungen bedürfen, wie bei solchen Patienten eine gute Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen kann. Solange wird sich das Vorgehen bei diesen Patienten auf eine individuelle Risikoabschätzung und sorgfältige Wertung der vorhandenen Informationen beschränken müssen.

## **6.5 Ein falsch-negatives IGRA-Ergebnis**

Bei einem Patient im untersuchten Kollektiv (Patient-Nr. 215) war der IGRA negativ und der THT stark positiv, im Röntgen-Thorax-Befund fielen dabei typische, postspezifische Veränderungen auf. Die Patientin gab zusätzlich in den anamnestischen Informationen an, Kontakt zu einem TB-Infizierten im eigenen Haushalt gehabt zu haben. Die Interpretation dieser Befunde legt ein falsch-negatives IGRA-Ergebnis nahe. Als jedoch weniger wahrscheinliche Alternative könnte auch eine Infektion mit relativ pathogenen atypischen Mykobakterien bei dem Haushaltsmitglied und Übertragung auf die Patientin vermutet werden. Für dieses falsch-negative IGRA-Ergebnis ließ sich kein medikamentöser Risikofaktor bei der Patientin eruieren, da sie zum Zeitpunkt der Testabnahme weder Kortikosteroide noch eine Therapie mit DMARD oder Biologika erhielt. Für die Ursache dieses falsch-negativen Ergebnisses ergibt sich also aus diesen Daten kein konkreter Anhalt, wie überhaupt die Ursache falsch-negativer IGRA-Ergebnisse weitgehend unklar ist. Bis auf wenige eindeutige Fälle ist es bei fehlendem Goldstandard zur

Feststellung einer LTBI schwierig, falsch-negative-Ergebnisse exakt zu definieren. Es könnten Mechanismen beteiligt sein, die nicht allein damit zusammenhängen, ob die Test-T-Lymphozyten in der Lage sind, ausreichend IFN $\gamma$  zu produzieren [29]. Somit ergibt sich hier aus einer adäquaten Antwort der Mitogen-Kontrolle keine absolute Sicherheit. Als alternative Erklärung dieses falsch-negativen IGRA-Ergebnisses wäre theoretisch natürlich eine stattgehabte Probenverwechslung denkbar, wenngleich diese Erklärung aufgrund der Arbeitsweise bei der Testdurchführung unwahrscheinlich erscheint.

Die Annahme, dass durch die Mitogen-positiv-Kontrolle falsch-negative-Ergebnisse sicher zu vermeiden seien, da die Lymphozyten der Testpersonen, welche nicht in der Lage sind auf einen unspezifischen Stimulus ausreichend IFN $\gamma$  zu produzieren, durch die Mitogen-Kontrolle erkannt würden und so der Test ein undefiniertes anstatt eines falsch-negativen Ergebnisses ergäbe [29], bedarf jedoch der weiteren Beobachtung und Untersuchung. Pratt et al. fanden während einer Nachbeobachtungsphase von durchschnittlich 18 Monaten nach Beginn einer Therapie mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren bei 84 Patienten mit initial negativem IGRA-Ergebnis keinen Fall einer reaktivierten oder de novo TB [28]. Endean et al. beschreiben einen Patient mit initial negativem IGRA-Ergebnis bei dem nach elf Monaten einer Adalimumab-Therapie eine Miliartuberkulose aufgetreten sei. Bei diesem Patient waren allerdings auch THT und Röntgen-Thorax vor Therapiebeginn unauffällig. Ein definitiver Erregernachweis konnte trotz ausführlicher mikrobiologischer Diagnostik (Bronchioalveoläre-Lavage und mykobakterielle Blutkulturen) nicht erbracht werden. Eine Wiederholung des IGRA war auch im Verlauf negativ. Die Diagnosestellung erfolgte über den Röntgen-Thorax und die Besserung der Symptomatik auf Rifampicin, Ethambutol und Pyridoxin [58]. Ob hier tatsächlich eine LTBI vor Beginn der Therapie mit dem TNF $\alpha$ -Inhibitor oder eine de novo Infektion mit MTB oder eine

Infektion mit evtl. atypischen Mykobakterien vorlag, kann somit nicht mit letztendlicher Sicherheit gesagt werden.

In verschiedenen Studien wurde auch darüber berichtet, dass der IGRA, vor allem bei länger zurückliegender Infektion mit MTB, in der Sensitivität abnimmt [31, 45, 59, 60]. Einzelne Fälle von kulturell bestätigten TB-Reaktivierungen bei zuvor IGRA-negativ-getesteten und aufgrund verschiedener Ursachen (auch nicht-medikamentös bedingt) immunsupprimierten Patienten sind jedoch in der Literatur beschrieben [61]. Die Mehrheit der zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie vorhandenen Daten sprechen aber eindeutig gegen eine eingeschränkte Sensitivität des IGRA (vergleiche Abschnitt 6.4.2). Bei Ewers et al. wurden Patienten eines TB-Ausbruchs in einer Schule nachbeobachtet. Eine Abnahme der T-Zell-Interferonproduktion im IGRA trat nur bei Patienten mit stattgehabter antituberkulöser Therapie auf, bei Patienten ohne Therapie konnte keine Abnahme über die Zeit beobachtet werden [60].

Ob der THT in Zukunft als LTBI-Screening-Test vollständig von in vitro-Verfahren abgelöst werden könnte, muss die genaue Beobachtung von Patienten mit THT-positiven/ IGRA-diskordanten Ergebnissen zeigen, bei welchen eine BCG-Impfung nicht durchgeführt wurde und die in der weiteren Diagnostik eindeutige Risikofaktoren für eine LTBI haben. Des Weiteren müssen weitere Studien, insbesondere mit den standardisierten, kommerziell erhältlichen IGRA folgen. Viele der bisherigen Studien wurden oft mit „in-House“ Verfahren bzw. nicht mit den Standard-Antigen-Zusammensetzungen der kommerziell erhältlichen Tests durchgeführt. Da die Zusammensetzung der Test-Antigene jedoch einer der wesentlichen Faktoren bezüglich der Sensitivität und vermutlich der wesentliche

Faktor für die Spezifität dieser Tests ist, sind die Ergebnisse von Studien, welche unterschiedliche Zusammensetzungen verwendeten, auch nur bedingt vergleichbar.



## 7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde bei 205 Patienten, die für eine Therapie mit Biologika zur Behandlung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen evaluiert wurden, mit Hilfe von standardisierten anamnestischen Informationen, Röntgen-Thorax-Befund, Tuberkulin-Hauttest (THT) und einem Interferon-Gamma-Release-Assay (IGRA), der QuantiFeron<sup>®</sup> -TB Gold In-Tube (Hersteller Cellestis, Australien), ein Screening auf das Vorhandensein einer LTBI durchgeführt. Es fanden sich hierbei 19 positive und 18 undefinierte IGRA-Ergebnisse. Die Ergebnisse des IGRA wurden mit den anderen LTBI-Screening-Verfahren verglichen und diskordante Ergebnisse sowie undefinierte IGRA-Ergebnisse auf mögliche Ursachen und Einflussfaktoren hin untersucht.

Die Übereinstimmung der IGRA-Ergebnisse mit den Röntgen-Thorax-Befunden war niedrig, was als Ausdruck eines niedrig positiv-prädiktiven Wertes und geringer Sensitivität einer Röntgen-Thorax Aufnahme für die Diagnose einer LTBI gesehen werden kann. Die Übereinstimmung mit den Ergebnissen des THT war bei den negativen IGRA-Ergebnissen relativ hoch. Aufgrund der anzunehmenden z.T. in der Vorgeschichte erfolgten BCG-Impfungen ist von einer Abnahme der BCG-Interferenz des THT im zeitlichen Verlauf auszugehen. Möglicherweise ist zusätzlich ein Teil der THT, welche durch eine BCG-Impfung falsch-positiv ausgefallen wären, durch die im untersuchten Studienkollektiv häufig vorbestehende Therapie mit Kortikosteroiden zu erklären.

Bei einer Patientin in dem untersuchten Kollektiv ergaben sich deutliche Hinweise für ein falsch-negatives IGRA-Ergebnis. Solche Einzelfälle werden auch von anderen Autoren beschrieben, wobei jedoch häufig bei Vorliegen von falsch-negativen Ergebnissen, die LTBI durch die konventionellen Methoden (THT, Röntgen-Thorax,

Anamnese) definiert wurde und nicht durch eine später aufgetretene tatsächliche TB-Reaktivierung. Eine Überschätzung der Häufigkeit falsch-negativer IGRA-Ergebnisse wäre hier in Anbetracht der diskutierten niedrigeren Spezifität der konventionellen Diagnostik möglich.

Bei den positiven IGRA-Ergebnissen zeigte sich eine niedrige Übereinstimmung mit den THT Ergebnissen. So wären ca. 75% der Patienten mit einer durch den IGRA festgestellten LTBI bei alleinigem Einsatz herkömmlicher Screening-Verfahren nicht diagnostiziert worden. In der vorliegenden Studie wäre ohne den Einsatz des IGRA bei zwei Patienten die indizierte Therapie der LTBI mit Isoniazid nicht durchgeführt worden. Der im Vergleich zur Häufigkeit der LTBI-Diagnosestellung mittels IGRA relativ seltene Einsatz einer Isoniazid-Therapie im Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit ist hauptsächlich darin begründet, dass ein LTBI-Screening auch vor Einleitung einer Rituximab-Therapie durchgeführt wurde, hierfür aber derzeit keine prophylaktische LTBI-Therapie vor Behandlungsbeginn generell empfohlen wird.

Bezüglich der undefinierten IGRA-Ergebnisse fand sich eine negative Korrelation der quantitativen IFN $\gamma$ -Produktion der Mitogen-Kontrollen mit der Dosis einer Kortikosteroid-Vorthherapie und eine positive Korrelation mit der Lymphozytenzellzahl im peripheren Blut. Bei Patienten mit einer hochdosierten Kortikosteroid-Therapie traten signifikant häufiger undefinierte IGRA-Ergebnisse auf. Somit sollte bei der Interpretation des IGRA-Ergebnisses eine hochdosierte Kortikosteroid-Therapie als Störfaktor bedacht und hier besonders sorgfältig ergänzend die Ergebnisse der Anamnese und des Röntgen-Thorax zur Bewertung des LTBI-Risikos herangezogen werden.

Der IGRA ist somit ein Testverfahren mit hoher Spezifität und hoher Sensitivität auch bei immunsupprimierten Patienten mit entzündlich-rheumatischen

Grunderkrankungen. Die Ergänzung des Screenings mittels IGRA ist dem alleinigen Einsatz der konventionellen Diagnostik, insbesondere aufgrund der höheren Sensitivität des IGRA im Vergleich zum THT, überlegen. Die Häufigkeit falsch-positiver THT-Ergebnisse aufgrund einer BCG-Impfung in der Vorgeschichte war in der vorliegenden Arbeit vernachlässigbar niedrig. Das Auftreten undefinierter IGRA-Ergebnisse stieg mit zunehmender Tagesdosis einer Vortherapie mit Kortikosteroiden und abnehmender Anzahl an Lymphozyten im peripheren Blut an. Zusammenfassend kann aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit der Schluss gezogen werden, dass der Einsatz eines IGRA zum Screening einer LTBI vor Einsatz von Biologika, insbesondere vor TNF $\alpha$ -Inhibitoren, eine wichtige Ergänzung des bisherigen Screenings darstellt und deshalb folgerichtig auch in die aktuellen nationalen Empfehlungen zum LTBI-Screening aufgenommen wurde.

## 8 Literatur

1. Feldmann, M. and S.R. Maini, *Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics*. Immunol Rev, 2008. **223**: p. 7-19.
2. Pierer, M. and C. Baerwald, [*Biological therapy for the treatment of rheumatic diseases*]. Internist (Berl), 2008. **49**(8): p. 938-46.
3. Wallis, R.S., *Infectious complications of tumor necrosis factor blockade*. Curr Opin Infect Dis, 2009. **22**(4): p. 403-9.
4. Deutsche-Gesellschaft-für-Rheumatologie-e.V., *Neufassung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlichrheumatischen Erkrankungen*. 2006, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.
5. Jing, W., et al., *Acute transverse myelitis associated with tuberculin skin test (PPD)*. Neurology, 1998. **50**(6): p. 1921-2.
6. Reichman, L.B., *Prevention of skin necrosis after PPD (cont.)*. N Engl J Med, 1977. **296**(3): p. 175.
7. Brodhun, B., D. Altmann, and W. Haas, *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2007*, in Robert Koch-Institut. 2007.
8. WHO, *WHO REPORT 2009 GLOBAL TUBERCULOSIS CONTROL*. 2009.
9. Hauer, B., et al., [*Interferon-gamma assays --description and assessment of a new tool in the diagnosis of tuberculosis*]. Pneumologie, 2006. **60**(1): p. 29-44.
10. Ferlinz, R., *Tuberkulindiagnostik*. Dtsch Arztebl, 1996. **93**(18): p. 1199-.
11. Cellestis, *QuantIFERON®-TB Gold In-Tube Packungsbeilage*. 2005.
12. Andersen, P., et al., *Specific immune-based diagnosis of tuberculosis*. Lancet, 2000. **356**(9235): p. 1099-104.
13. Diel, R., P. Wrighton-Smith, and J.P. Zellweger, *Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis*. Eur Respir J, 2007. **30**(2): p. 321-32.
14. Diel, R., A. Nienhaus, and R. Loddenkemper, *Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany*. Chest, 2007. **131**(5): p. 1424-34.
15. www.rheumastiftung.org. Available from: [http://www.rheumastiftung.org/fileadmin/rheumastiftung/pdf/Geschichte\\_der\\_Rheumatherapie\\_3\\_doc.pdf](http://www.rheumastiftung.org/fileadmin/rheumastiftung/pdf/Geschichte_der_Rheumatherapie_3_doc.pdf).
16. Sokka, T., M. Envalds, and T. Pincus, *Treatment of rheumatoid arthritis: a global perspective on the use of antirheumatic drugs*. Mod Rheumatol, 2008. **18**(3): p. 228-39.
17. Essex-Pharma, *Infliximab (Remicade®) Fachinformation*. 2008.
18. Wyeth, *Etanercept ( Enbrel® ) Fachinformation*. 2008.
19. Abott, *Adalimumab (Humira®) Fachinformation*. 2008.
20. Roche, *Rituximab (MabThera®) Fachinformation*. 2008.
21. Bristol-Myers-Squibb, *Abatacept (Orencia® ) Fachinformation*. 2008.
22. Diel, R., et al., [*Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases*]. Pneumologie, 2009. **63**(6): p. 329-34.
23. Tubach, F., et al., *Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor*

- therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum, 2009. 60(7): p. 1884-94.*
24. Ferrara, G., et al., *Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. Lancet, 2006. 367(9519): p. 1328-34.*
  25. Sester, U., et al., *Improved efficiency in detecting cellular immunity towards M. tuberculosis in patients receiving immunosuppressive drug therapy. Nephrol Dial Transplant, 2006. 21(11): p. 3258-68.*
  26. Efthimiou, P. and S. Sood, *QuantiFERON-TB Gold Test: the new standard for screening of latent tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis, 2007. 66(2): p. 276-.*
  27. Kaushik, V.V., S. Ambalavanan, and K. Binymin, *Comment on: Use of the QuantiFERON-TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. Rheumatology (Oxford), 2007. 46(12): p. 1863-4; author reply 1864-5.*
  28. Pratt, A., K. Nicholl, and L. Kay, *Use of the QuantiFERON-TB Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-alpha agents: the Newcastle (UK) experience. Rheumatology (Oxford), 2007. 46(6): p. 1035-6.*
  29. Pratt, A., K. Nicholl, and L. Kay, *Comment on: Use of the QuantiFERON-TB(R) Gold test as part of a screening programme in patients with RA under consideration for treatment with anti-TNF-{alpha} agents: the Newcastle (UK) experience: reply. Rheumatology, 2007. 46(12): p. 1864-1865.*
  30. Sellam, J., et al., *Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. Ann Rheum Dis, 2007. 66(12): p. 1610-1615.*
  31. Takahashi, H., et al., *Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. Rheumatol Int, 2007. 27(12): p. 1143-8.*
  32. Bocchino, M., et al., *Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2008. 27(10): p. 907-13.*
  33. Chen, D.Y., et al., *Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. Arthritis Rheum, 2008. 59(6): p. 800-6.*
  34. Greenberg, J.D., et al., *Comparison of an in vitro tuberculosis interferon-gamma assay with delayed-type hypersensitivity testing for detection of latent Mycobacterium tuberculosis: a pilot study in rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 2008. 35(5): p. 770-5.*
  35. Matulis, G., et al., *Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon {gamma} assay. Ann Rheum Dis, 2008. 67(1): p. 84-90.*
  36. Murakami, S., et al., *Screening of tuberculosis by interferon-gamma assay before biologic therapy for rheumatoid arthritis. Tuberculosis (Edinb), 2009. 89(2): p. 136-41.*
  37. Ponce de Leon, D., et al., *Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients*

- with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. J Rheumatol, 2008. 35(5): p. 776-81.*
38. Soborg, B., et al., *Comparison of screening procedures for Mycobacterium tuberculosis infection among patients with inflammatory diseases. J Rheumatol, 2009. 36(9): p. 1876-84.*
  39. Vassilopoulos, D., et al., *Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. J Rheumatol, 2008. 35(7): p. 1271-6.*
  40. Ferrara, G., et al., *Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 172(5): p. 631-5.*
  41. Brock, I., et al., *Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. Respir Res, 2006. 7: p. 56.*
  42. Hamdi, H., et al., *Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. Arthritis Res Ther, 2006. 8(4): p. R114.*
  43. Beier. *Impfempfehlung E 1 Aktualisierungen zum 1. Januar 2007*; Available from: [http://www.lua.sachsen.de/pu/Vortraege/Docs/Aktualisierung\\_E1\\_2007.pdf](http://www.lua.sachsen.de/pu/Vortraege/Docs/Aktualisierung_E1_2007.pdf).
  44. Gustafson, P., et al., *Risk factors for positive tuberculin skin test in Guinea-Bissau. Epidemiology, 2007. 18(3): p. 340-7.*
  45. Kariminia, A., et al., *Comparison of QuantiFERON TB-G-test to TST for detecting latent tuberculosis infection in a high-incidence area containing BCG-vaccinated population. J Eval Clin Pract, 2009. 15(1): p. 148-51.*
  46. Lalvani, A., et al., *Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. Lancet, 2001. 357(9273): p. 2017-21.*
  47. Pai, M., et al., *Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. JAMA, 2005. 293(22): p. 2746-55.*
  48. Dinser, R., et al., *Evaluation of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthropathies before treatment with TNF-alpha blocking drugs using a novel flow-cytometric interferon-gamma release assay. Rheumatology (Oxford), 2008. 47(2): p. 212-8.*
  49. Furst, D.E., et al., *Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. Ann Rheum Dis, 2007. 66 Suppl 3: p. iii2-22.*
  50. Mori, T., et al., *Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med, 2004. 170(1): p. 59-64.*
  51. Pai, M., L.W. Riley, and J.M. Colford, Jr., *Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis, 2004. 4(12): p. 761-76.*
  52. Ewer, K., et al., *Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. Lancet, 2003. 361(9364): p. 1168-73.*
  53. Fietta, A., et al., *Comparison of a whole-blood interferon-gamma assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk of Mycobacterium tuberculosis infection. Am J Infect Control, 2003. 31(6): p. 347-53.*

54. Porsa, E., et al., *Comparison of a new ESAT-6/CFP-10 peptide-based gamma interferon assay and a tuberculin skin test for tuberculosis screening in a moderate-risk population*. Clin Vaccine Immunol, 2006. **13**(1): p. 53-8.
55. Kang, Y.A., 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**(22): p. 2756-61.
56. Sester, M., et al., *Tuberculin skin testing underestimates a high prevalence of latent tuberculosis infection in hemodialysis patients*. Kidney Int, 2004. **65**(5): p. 1826-34.
57. Diel, R., et al., *Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(10): p. 1164-70.
58. Endean, A.L., S.M. Barry, and S.A. Young-Min, *Possible miliary tuberculosis during adalimumab therapy with negative gamma-IFN release assays*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(3): p. 319-20.
59. Hougardy, J.M., et al., *Heparin-binding-hemagglutinin-induced IFN-gamma release as a diagnostic tool for latent tuberculosis*. PLoS ONE, 2007. **2**(10): p. e926.
60. Ewer, K., et al., *Dynamic antigen-specific T-cell responses after point-source exposure to Mycobacterium tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(7): p. 831-9.
61. Hornum, M., et al., *Limitations of the QuantiFERON-TB Gold test in detecting Mycobacterium tuberculosis infection in immunocompromised patients*. Eur J Intern Med, 2008. **19**(2): p. 137-9.

## 9 Abkürzungsverzeichnis

BCG: Bacille Calmette-Guérin, der zur TB-aktiv-Impfung verwendete mykobakterielle Stamm

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

CFP10: culture filtrate protein-10, ein TB-Antigen

CRP: C-Reaktives-Protein, ein Akut-Phase-Protein

DMARD: disease modifying anti rheumatic drugs, Basistherapeutika für entzündlich-rheumatische Erkrankungen

DZK: Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay, ein immunologisches Nachweisverfahren

ESAT 6: early secretory antigen target-6, ein TB-Antigen

IFN $\gamma$ : Interferon-Gamma

IGRA: Interferon-Gamma Release Assay (in dieser Studie der QuantiFERON® -TB Gold In-Tube, Hersteller Cellestis, Australien)

INH: Isoniazid, ein gegen Mykobacterium Tuberculosis wirksames Antibiotikum

LTBI: Latente-Tuberkulose-Infektion

k.A: keine Angabe, keine Information verfügbar

MTB: Mykobacterium Tuberculosis, der Erreger der Tuberkulose-Erkrankung

MW: Mittelwert

THT: Tuberkulin-Hauttest

Std.Abw.: Standardabweichung

TB 7.7: ein TB-Antigen



TB-AG: Tuberkulose Antigene die von Mykobakterium Tuberculosis exprimiert werden und in der Diagnostik Verwendung finden; bei QuantiFERON® – TB Gold In – Tube-Test im speziellen : CFP10, ESAT 6 , TB 7.7

TB: Tuberkulose

TNF $\alpha$ : Tumor Nekrose Faktor-alpha, ein proinflammatorisches Zytokin

V.a.: Verdacht auf

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die zur Vollendung dieser Arbeit direkt oder indirekt beigetragen haben.

Vor allem gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Martin Fleck, dass diese Arbeit mit seiner wissenschaftlichen Unterstützung entstehen konnte.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Boris Ehrenstein für die konzeptionelle, organisatorische und fachlich gute Betreuung dieser Arbeit. Mit Hilfe seiner fachkundigen Vorschläge und Ratschläge wurde das Gelingen dieser Arbeit möglich.

Außerordentlicher Dank gilt auch meiner Ehefrau Karin und meiner Tochter Lea für ihre moralische Unterstützung, für ihr Verständnis und die positive Motivation. Sie waren mir stets eine große Hilfe und waren für die Fertigstellung dieser Arbeit unverzichtbar.

Meinen Eltern danke ich ebenfalls für die moralische und für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und während meiner gesamten Studienzeit. Im Besonderen möchte ich mich bei ihnen dafür bedanken, dass sie mir die positiven Voraussetzungen gegeben haben, um diese Ziele erreichen zu können.

Bei meinem Freund Jan Freythaler bedanke ich mich herzlich für die ausführliche Durchsicht der Arbeit.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern der Klinik und Polyklinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Bad Abbach sowie des Mikrobiologischen Instituts der Universitätsklinik Regensburg; hierunter insbesondere Frau Irene Nebeja, Frau Elisabeth Reiß und die ärztlichen Kollegen, welche mich mit Gedächtnisprotokollen und fachlichen Informationen unterstützten.

**Persönliche Daten**

Geboren: 12.12.1980 in Stuttgart  
Familienstand: verheiratet  
Nationalität: Deutsch  
Ehepartner: Karin Nessyt (geb. Merkle), Fachkrankenschwester für Intensiv- und Anästhesiepflege  
Kinder: Lea Nessyt (1 J.)  
Eltern: Barbara Nessyt (geb. Schmidt), Kinderkrankenschwester  
Walter Nessyt, Diplom Verwaltungswirt

**Schulbildung**

1991 - 1997 Mittlere Reife, Gottlieb-Daimler-Realschule, Schorndorf  
1999 - 2000 Abitur, Technisches Gymnasium, Waiblingen

**Wehersatzdienst**

10/2000 - 08/2001 Pflegedienst, Kreisklinik München-Pasing

**Sprachkurs und  
Auslandsaufenthalt**

10/2001 - 01/2002 Intensivkurs Spanisch, Digame- Sprachenschule, München  
01/2002 - 06/2002 Auslandsaufenthalt Mexico und Guatemala  
Voluntarische Arbeit in Quetzaltenango, Guatemala bei Habitat for Humanity und Quetzaltrekkers/Escuela de la Calle

**Medizinstudium**

10/2002 - 11/2008 Universität Regensburg

**Famulaturen**

03/2005 Dr. med. Adolf Müller, Neurochirurgie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg  
08/2005 - 09/2005 Prof. Dr. med. Thomas Gain, Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg  
10/2005 Dr. med. Franz-Xaver Stigler, Anästhesie und Intensivmedizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg  
09/2006 Dr. med. A. Skredderstuen, Orthopädie, Haukeland- Klinik, Universität Bergen, Norwegen  
09/2006 Dr. med. Joseph Kindler, Allgemeinmedizin und Sportmedizin, Schierling  
03/2007 Dr. med. Urs Braumandl, Tauchmedizin, Institut für Überdruckmedizin, Regensburg

**Praktisches Jahr**

08/2007 - 12/2007 Prof. Dr. med. Michael Melter und Prof. Dr. med. Hugo Segerer, Pädiatrie, Klinik St. Hedwig- Barmherzige Brüder, Regensburg  
12/2007 - 01/2008 Prof. Dr. med. Michael Pfeifer, Innere Medizin- Pneumologie, Klinik Donaustauf  
01/2008 - 04/2008 Dr. med. Ulrich Münch, Innere Medizin, Spital Bülach, Schweiz  
05/2008 - 07/2008 Prof. Dr. med. Rainer P. Wirsching, Chirurgie, Caritas- Krankenhaus St. Joseph, Regensburg

**Promotionsstudium**

11/2008 - 05/2009 Prof. Dr. Martin Fleck, Klinikum der Universität Regensburg, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Innere Medizin I

**Assistenzarzt**

seit 06/2009 Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Regensburg;  
Prof. Dr. med. Thomas Gain, Medizinische Klinik I, Pneumologie, Endokrinologie und Angiologie  
Dr. med. Felix Rockmann, Notfallzentrum