

Aus der Abteilung Kardiologie und Pneumologie

(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)

im Zentrum Innere Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Diagnostik der Tuberkulose

Bedeutung des γ -Interferon-Tests

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Dominik Saul

aus

Goslar

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Andreas

II. Berichterstatter/in: PD Dr. Michael Weig

III. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Michael Oellerich

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	<i>Definition und Historie.....</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Epidemiologie und Risikofaktoren.....</i>	<i>3</i>
1.3	<i>Charakteristika von Mycobacterium tuberculosis, Resistenzen.....</i>	<i>4</i>
1.4	<i>Pathogenese.....</i>	<i>6</i>
1.5	<i>Stadieneinteilung.....</i>	<i>11</i>
1.6	<i>Klinik, Diagnostik, Differentialdiagnose.....</i>	<i>13</i>
1.7	<i>Therapie.....</i>	<i>20</i>
1.8	<i>Zielsetzung.....</i>	<i>23</i>
2	Material und Methoden	24
2.1	<i>Material.....</i>	<i>24</i>
2.1.1	<i>Patientenkollektiv.....</i>	<i>24</i>
2.1.2	<i>Erhobene Parameter.....</i>	<i>26</i>
2.1.3	<i>Klinische Datenerhebung & Statistik.....</i>	<i>28</i>
2.2	<i>Methoden.....</i>	<i>28</i>
2.2.1	<i>Materialgewinnung.....</i>	<i>29</i>
2.2.2	<i>Mikroskopische Anreicherung.....</i>	<i>29</i>
2.2.3	<i>Kultur.....</i>	<i>31</i>
2.2.4	<i>Tuberkulin-Hauttest.....</i>	<i>32</i>
2.2.5	<i>QuantiFERON®-TB Gold.....</i>	<i>33</i>
3	Ergebnisse	34
3.1	<i>Klinische Daten zu den untersuchten Patienten.....</i>	<i>36</i>
3.2	<i>Frage 1: Bewertung des Quantiferon-Tests in Relation zum Goldstandard Kultur und zur klinischen Diagnose.....</i>	<i>41</i>
3.3	<i>Frage 2: Bewertung des Tuberkulin-Hauttests in Relation zum Goldstandard Kultur und zur klinischen Diagnose.....</i>	<i>46</i>
3.4	<i>Frage 3: Bewertung der mikroskopischen Anreicherung in Relation zum Goldstandard Kultur und zur klinischen Diagnose.....</i>	<i>48</i>
3.5	<i>Frage 4: Versuch der Korrelation zwischen dem Quantiferon-Test und dem Tuberkulin-Hauttest bzw. der Sputum-Anreicherung.....</i>	<i>51</i>

3.6	<i>Falsch-negative Quantiferon-Testergebnisse</i>	56
4	Diskussion	61
4.1	<i>Quantiferon-Test</i>	62
4.2	<i>THT</i>	69
4.3	<i>Sputum-Anreicherung</i>	71
4.4	<i>Korrelation Quantiferon – THT, Quantiferon – Sputum</i>	71
4.5	<i>Limitationen</i>	72
4.6	<i>Ausblick</i>	72
5	Zusammenfassung	74
6	Literaturverzeichnis	75
7	Abbildungsverzeichnis	94
8	Tabellenverzeichnis	95

Abkürzungsverzeichnis

AICD	Activation-induced cell death
ALT	Alanin-Aminotransferase, früher GPT
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase, früher GOT
CFP-10	Culture-filtrate-protein-10
DOT	Directly Observed Treatment
EEA-1	Early endosome autoantigen-1
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMB	Ethambutol
ESAT-6	Early secretory antigen target-6
FasL	Fas-Ligand
γ -GT	γ -Glutamyltransferase
IFN- γ	Interferon- γ
IGRA	Interferon- γ -Release-Assay
IL	Interleukin
INH	Isoniazid
IUATLD	International Union Against Tuberculosis And Lung Disease
LTBI	Latente tuberkulöse Infektion
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1
MDR	Multi-Drug-Resistance, d.h. Resistenz gegen mindestens Isoniazid und Rifampicin
MHC	Major Histocompatibility Complex
MODS	Microscopic observation drug susceptibility
MOTT	Mycobacteria other than tuberculosis
NLR	NOD-like Rezeptoren
NO	Stickstoffmonoxid
PCR	Polymerase chain reaction
PPD	Purified protein derivative
PZA	Pyrazinamid
RANTES	Regulated upon Activation, Normally T-Expressed, and presumably Secreted
RMP	Rifampicin

RNI	Reactive nitrogen intermediate
SM	Streptomycin
TACO	Tryptophane aspartate–containing coat protein
TB	Tuberkulose
TLR	Toll-like Rezeptor
WHO	World Health Organization
XDR	Extensive-Drug-Resistance, d.h. Resistenz gegen Isoniazid, Rifampicin, mindestens ein Fluorchinolon und ein injizierbares Zweitrangmedikament (Amikacin, Kanamycin, Capreomycin).

1 Einleitung

1.1 Definition und Historie

Tuberkulose ist eine Infektionskrankheit, die von einem Stäbchenbakterium aus der Familie der *Mycobacteriaceae* (Ordnung: Actinomycetales) hervorgerufen wird und zumeist die Lungen befällt. Dabei stellt das *Mycobacterium tuberculosis* die für den Menschen wichtigste pathogene Spezies dar (Sotgiu et al. 2010).

Der älteste Hinweis auf menschliche Tuberkulose findet sich in einem etwa 500.000 Jahre alten *Homo erectus*, welcher in der Türkei (Denizli) gefunden wurde (Kappelman et al. 2008).

Der früheste gesicherte Fund eines an Tuberkulose erkrankten Menschen ist 9.250-8.160 Jahre alt und stammt aus Israel (Atlit-Yam) (Hershkovitz et al. 2008).

Hippokrates (ca. 460-375 v. Chr.) prägte den symptombezogenen Terminus „Phthisis“ (Schwindsucht) bei der Beobachtung einer Krankheit, welche mit „allgemeinem Verfall“ einhergeht, wobei dies auch zahlreiche andere Erkrankungen neben der eigentlichen Tuberkulose bezeichnete.

Nach Aretaios vermutete Galen (ca. 129-216) erstmals eine Ansteckungsfähigkeit bei der Lungen-Phthise. Girolamo Fracastoro (1478-1553) bezog den Begriff „Phthise“ dann allein auf die Lungenschwindsucht, er wurde 1689 auch bei Thomas G. Morton in der „Phthisiologia“ erwähnt, wobei hier „Tuberkel“ als bei der Phthisis charakteristische Läsionen beschrieben werden. Jene Tuberkel wurden in der Mitte des 17. Jahrhunderts von Sylvius (1614-1672) als spezifische Krankheitsprodukte erkannt. Johann Lucas Schönlein (1793-1864) leitete davon dann 1832 erstmals den Begriff „Tuberkulose“ ab. Die Lymphadenitis trug damals den Namen „Skrofulose“ und war erstmals von Laënnec (1781-1826) im Rahmen seiner wegweisenden Arbeiten um den Tuberkulosebegriff als tuberkulöser Prozess erkannt worden.

Die Übertragung der „Phthisis“ experimentell zeigen konnte zuerst Philipp Klencke im Jahr 1843, indem er Kaninchen Tuberkelmateriale in die Ohrvene injizierte, woraufhin diese an ausgedehnter Tuberkulose erkrankten. Dieses veranlasste Jakob Henle 1844, eine Ansteckung der Phthise zu vermuten und seine berühmten Postulate diesbezüglich aufzustellen (Kolle und Hetsch 1952).

Mittels geeigneten Färbeverfahrens gelang es 1882 erstmals Robert Koch (1843-1910), *Mycobacterium tuberculosis* darzustellen und als ursächlichen Erreger der

Tuberkulose zu identifizieren, was ihm 1905 den Nobelpreis in Physiologie einbrachte. 1890 entwickelte Koch das Tuberkulin, welches jedoch als Impfstoff weniger taugte als der von Albert Calmette und Camille Guérin 1906 entwickelte BCG-Impfstoff. In Deutschland wurde, auch bedingt durch das „Lübecker Impfunglück“, bei dem im Jahr 1930 77 Kinder durch verunreinigten Impfstoff starben, eine systematische Schutzimpfung erst nach dem zweiten Weltkrieg 1950/51 begonnen und bei sinkenden Fallzahlen und zunehmenden Meldungen über schwerwiegende Impfkomplicationen in der Bundesrepublik 1985 und 1993 eingestellt (DZK und STIKO 1994, Lungeninformationsdienst 2012).

Im 16./17. Jahrhundert starben ein Viertel der Erwachsenen in Europa an Tuberkulose. Im Zuge der Urbanisierung breitete sich die „Weiße Pest“ im 19. Jahrhundert besonders stark aus, etwa 30% der erwachsenen Bevölkerung fanden durch die Tuberkulose den Tod. Während 1850 noch 500 von 100.000 Todesfällen von Tuberkulose herrührten, waren dies 1950 lediglich 50. Dies kann, allgemein betrachtet, auf ein verbessertes Gesundheitswesen, in Deutschland auch auf die Heilstättenbewegung (eine Auffassung, anhand der „frische Luft“ und eine „strenge Liegekur“ in Sanatorien den Heilungsprozess beschleunige [Lindner 2004]), zurückgeführt werden. Vor der Ära der Chemotherapie wurden therapeutisch vor allem der intrapleurale Pneumothorax und die Thorakoplastik (Rippenresektion mit dem Ziel eines Lungenkollaps, um infizierte Areale ruhig zu stellen) als Behandlungsverfahren eingesetzt, welche heute als wenig effektiv betrachtet werden.

Die Entwicklung des Thiosemikarbazons durch Gerhard Domagk (1895-1964), des Streptomycins 1946 durch Selman Abraham Waksman (1888-1973) und schließlich des Isoniazids 1952 durch drei verschiedene Forschergruppen, welches die Kombinationstherapie mit Streptomycin zur Vermeidung von Resistenzen ermöglichte, haben schließlich eine effiziente Chemotherapie der Tuberkulose geschaffen. In den 1960er Jahren wurde das therapeutische Regime weiterhin durch Ethambutol und Rifampicin ergänzt.

Durch den ständigen Rückgang der Zahl der Infektionsquellen in Deutschland sinkt heute auch die Zahl der Neuinfektionen: Es kommt zu einer weitgehenden „Selbsteradikation“ der Tuberkulose, welche man auf verbesserte soziale Bedingungen und vor allem eine wirksame Chemotherapie zurückführt (Ferlinz 1995, Hahn et al. 2009).

1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Mit 1,34 Millionen Todesfällen stellt die Tuberkulose heute die achthäufigste Todesursache der Welt dar (WHO 2008).

Nach aktuellen Statistiken der WHO sind weltweit ca. 14 Millionen Menschen an Tuberkulose erkrankt. Die Inzidenz ist regional sehr unterschiedlich verteilt und liegt allein im Hoch-Risiko-Land Indien bei 2 Millionen Neuerkrankungen pro Jahr, während in Deutschland gerade einmal 4.100 Neuerkrankungen jährlich verzeichnet werden (WHO 2010). Allerdings muss konstatiert werden, dass die prozentuale Abnahme der Inzidenz in Deutschland sinkt, was eine Beseitigung der Tuberkulose unmöglich machen würde (RKI 2010, Castell et al. 2011). Ein Grund hierfür sind die überproportional hohen Inzidenzen in Ballungsräumen mit einem höheren Anteil an Migranten, Obdachlosen und Drogenabhängigen, welche sehr anfällig für eine Infektion mit Tuberkulose sind (de Vries et al. 2010).

Ein besonderes Problem liegt in der gleichzeitigen Infektion mit dem HI-Virus, was die erfolgreiche Behandlung erschwert. Hiervon sind weltweit ca. 23%, in Afrika sogar 44% der Tuberkulose-Erkrankten betroffen (WHO 2011). Die Gefährlichkeit einer Koinfektion mit dem HI-Virus wird dabei deutlich, wenn man sich vergegenwärtigt, dass Tuberkulose eine der häufigsten Todesursachen bei Menschen mit HIV-Infektion ist (UNAIDS 2010).

Weiterhin ein zunehmendes Problem sind Multi-Drug-Resistance (MDR)-Tuberkulosen (Näheres dazu siehe Kapitel 1.3), welche 2008 mit 440.000 Neuerkrankungen einen weltweiten Höchststand erreicht haben. Aus 58 Ländern wurden bisher sogar Fälle mit Extensive-Drug-Resistance (XDR)-Tuberkulose gemeldet (WHO 2010), welche eine besonders schlechte Prognose haben (Migliori et al. 2008). Deutschland zeigt auch hier seit Jahren einen der globalen Entwicklung gegenläufigen Trend: Der Anteil der MDR-Tuberkulose liegt hier bei 1,7% und war seit 2005 rückläufig. Nur 2009 musste ein Anstieg der MDR-TB auf 2,1% konstatiert werden, der jedoch 2010 wieder mit 1,7% auf dem Niveau von 2008 lag (RKI 2010).

Nachdem von der WHO im Jahr 2006 die neue „Stop TB Strategy“ ausgerufen wurde (WHO 2006), gelang es 2007 erstmals, weltweit 86% der neuen, mikroskopisch positiven Lungentuberkulosen erfolgreich zu therapieren (WHO 2009). In Deutschland lag der Anteil erfolgreicher Behandlungen in diesem Zeitraum nur bei 80,9%, was darauf zurückzuführen ist, dass vor allem in höheren Altersgruppen der Tod an Tuberkulose sowie anderen Ursachen dominiert (RKI 2010).

Dass die Tuberkulose auch unter ökonomischen Gesichtspunkten ein Problem darstellt, verdeutlicht die Tatsache, dass die durchschnittlichen Kosten zur Behandlung eines Tuberkulose-Falles (inklusive Produktionsausfall und Rehabilitation) bei 11.240 € liegen (Diel et al. 2012).

Risikofaktoren umfassen einerseits Umstände, welche die Wahrscheinlichkeit erhöhen, in Kontakt mit infektiösen Tuberkulose-Patienten zu treten, und andererseits Rahmenbedingungen, welche die Immunabwehr gegen Infektionen schwächen.

Zu ersteren zählen beispielsweise der Aufenthalt in einem Land mit einer hohen Tuberkulose-Prävalenz oder in Gefängnissen (Bobrik et al. 2005). Ferner erhöht die Tätigkeit im Gesundheitswesen das Risiko einer Tuberkuloseinfektion, wobei in ärmeren Ländern das mediane attributable Risiko diesbezüglich bei 5,8% liegt, in reicheren nur bei 1,1% (Menzies et al. 2007).

Zu den wichtigsten immunkompromittierenden Faktoren zählen die HIV-Infektion (Corbett et al. 2003), Mangelernährung (Cegielski und McMurray 2004), Zigarettenrauchen (Lin et al. 2007), Alkoholabusus (Lönnroth et al. 2008), Silikose (Corbett et al. 2000), Diabetes mellitus (Stevenson et al. 2007), einige maligne Erkrankungen (Kaplan et al. 1974, Feld et al. 1976) und immunsuppressive Therapie (Rieder 1999), vor allem mit TNF- α -Inhibitoren wie Infliximab (Keane et al. 2001, Lönnroth et al. 2009).

1.3 Charakteristika von *Mycobacterium tuberculosis*, Resistenzen

Mykobakterien bilden die einzige Gattung der Familie *Mycobacteriaceae*. Das Genus *Mycobacterium* umfasst über 50 Spezies, darunter den *Mycobacterium-tuberculosis-Komplex*. Dieser wiederum setzt sich aus sieben verschiedenen Spezies zusammen: *M. africanum* (in West-, Zentral- und Ostafrika, natürlicher Wirt ist der Mensch), *M. bovis* (in Ländern mit Rindertuberkulose, da das Rind der natürliche Wirt ist), *M. canetti*, *M. caprae*, *M. microti* (natürlicher Wirt ist die Wühlmaus), *M. pinnipedii* (natürlicher Wirt ist die Robbe) und *M. tuberculosis* (natürlicher Wirt ist der Mensch). Alle davon können Tuberkulose auslösen, wobei beim Menschen *M. tuberculosis* den häufigsten pathogenen Erreger darstellt (Ahmad 2011, van Soolingen et al. 1997, Matthys und Seeger 2008). Alle Mykobakterien, die zwar für den Menschen pathogen sind, jedoch nicht dem *Mycobacterium-tuberculosis-Komplex* oder

Mycobacterium leprae angehören, werden auch unter *MOTT* (*Mycobacteria other than tuberculosis*) subsumiert.

Mycobacterium tuberculosis ist 1-5 µm lang bei einem Durchmesser von 0,2-0,5 µm. Es handelt sich um ein prinzipiell gram-positives, unbewegliches, stäbchenförmiges, nicht sporenbildendes, obligat aerobes (mikroaerophiles Wachstum möglich), säurefestes und fakultativ intrazelluläres Bakterium.

In flüssigen Nährmedien zeigen Mykobakterien „schimmelpilzähnliches“ Wachstum mit Klumpenbildung (daher die Vorsilbe „Myko-“, welche eigentlich eine Zugehörigkeit zu Pilzen suggeriert).

Die Zellwand besteht zu etwa 60% aus Lipiden, was der Grund für die Resistenz der Mykobakterien gegenüber äußeren Einflüssen ist. Wichtige Lipide der Mykobakterien sind dabei Mykolsäuren (C₈₀: langkettige, gesättigte Fettsäuren), welche der Grund für die Säurefestigkeit sind, Mykoside, mykolsäurehaltige Glykolipide und Glykolipid-Peptide sowie Polysaccharide (Arabinogalactan).

Die Virulenz der Tuberkelbakterien wird entscheidend durch das Trehalose-6,6-dimykolat (Cordfaktor) bedingt. Dieser ist dafür verantwortlich, dass sich die Mykobakterien in Kultur zu zopfartigen Strängen aneinander legen.

Die Glykolipide (z.B. Lipoarabinomannan) bestehen aus Lipid- und Zuckerbausteinen und besitzen eine hohe immunmodulatorische Aktivität.

Gegen Kälte sind Tuberkelbakterien unempfindlich, gegen Hitze dagegen empfindlich; bei längerer Einwirkung von Temperaturen >65°C sterben sie ab (Grundlage für das effektive Pasteurisieren von Milch).

Die langsam wachsenden, keinen Farbstoff bildenden Mykobakterien (Runyon-Gruppe III) benötigen, bei einer Verdopplungszeit bis zu 12-18 Stunden, Kulturzeiten bis zu 8 Wochen (Fuehner et al. 2007, Hahn et al. 2009, Hof und Dörries 2009).

Man unterscheidet verschiedene Formen der Resistenz:

Unter primärer Resistenz versteht man die ursprünglich bei einigen Tuberkelbakterienstämmen vorhandene Unempfindlichkeit gegenüber einem Medikament. Diese Form der Resistenz spielt erwartungsgemäß in Deutschland eine eher untergeordnete Rolle (Schaberg et al. 2001).

Klinisch relevanter ist die sekundäre Resistenz, welche durch Selektionierung vorteilhafter Spontanmutationen bei *Mycobacterium tuberculosis* vor allem innerhalb

der DNA wirkt und größtenteils auf eine unzulängliche Therapie (zu kurz, unpassende Medikation) zurückgeführt werden kann (Pablos-Méndez et al. 1998).

Hinsichtlich der klinischen Praxis gibt es weiterhin die Einfachresistenz gegen eines der unten genannten Antituberkulotika, die Polyresistenz gegen mindestens zwei Erstrangmedikamente (jedoch nicht Isoniazid und Rifampicin gleichzeitig), die Multiresistenz (MDR) gegen mindestens Isoniazid und Rifampicin und die extensive Resistenz (XDR) gegen mindestens Isoniazid und Rifampicin sowie ein Fluorochinolon und mindestens eines der drei injizierbaren Zweitrangmedikamente (Amikacin, Capreomycin, Kanamycin) (RKI 2006, WHO 2010). Unter einigen Experten wird zudem noch eine TDR (Total Drug Resistance) unterschieden, bei welcher Erst- und Zweitrangmedikamente unwirksam sind (Velayati et al. 2009).

Interessant sind auch die hinter einer Medikamentenresistenz stehenden molekularen Mechanismen:

- Die Situation bei Isoniazid-Resistenz ist komplex, denn hier sind offenbar mehrere Mutationen beteiligt. Beschrieben sind unter anderem Mutationen im *katG*-Gen, sowie Mutationen im *inhA*- oder *kasA*-Gen (Ramaswamy und Musser 1998, Siqueira et al. 2009).
- Resistenz gegen Rifampicin wird meist verursacht durch Mutationen in einem Abschnitt des *rpoB*-Gens (Telenti et al. 1993).
- Pyrazinamid-Resistenz findet ihren Ursprung in einer Mutation im *pncA*-Gen (Scorpio und Zhang Y 1996, Zhang H et al. 2009).
- Ethambutol-Resistenz entsteht in den meisten Fällen durch Mutationen von Codon 306 des *embB*-Gens (Rinder et al. 2001).

1.4 Pathogenese

Die pulmonale Tuberkulose stellt in Deutschland mit ca. 80% die häufigste Form dar, während extrapulmonale Tuberkulosen (in extrathorakalen Lymphknoten, Pleura, Urogenitaltrakt, Knochen, Wirbelsäule [Pott's disease], Verdauungstrakt, Meningen und ZNS) selten vorkommen (Hauer et al. 2005). Daher wird hier nur auf die pulmonale Form der Tuberkulose eingegangen.

Eine Tröpfcheninfektion, ausgehend von Patienten mit „offener“, also ansteckender, Lungentuberkulose, markiert den Ausgangspunkt der Erkrankung.

Abhängig von der Bakterienlast des Erkrankten, der Nähe zu ihm und dem Immunstatus des Gesunden kommt es zur Infektion (Ahmad 2011).

Die 1-5 µm großen Tröpfchenkerne („droplet nuclei“), welche zwei bis drei Mykobakterien enthalten (American Thoracic Society 2000_b), gelangen in die Alveolen, wo sie unter anderem von Makrophagen phagozytiert werden. In den Makrophagen und Monozyten können sich die Mykobakterien vermehren, weil sie in Phagosomen persistieren und eine Verschmelzung mit Lysosomen zum Phagolysosom unterbinden (Armstrong und Hart 1971). Dies gelingt, indem virulente Bakterien enthaltende Phagosomen EEA1, ein für die Reifung von Phagosomen notwendiges Protein, welches Membranverschmelzungsprozesse koordiniert, herunterregulieren (Fratti et al. 2001) und/oder TACO, ein Hüllprotein auf Phagosomen, welches den Transport zu Lysosomen verhindert, nicht abbauen (Ferrari et al. 1999).

Außerdem können Mykobakterien innerhalb von Makrophagen Apoptose oder Nekrose herbeiführen. Die Nekrose, welche für eine weitere Verbreitung der Mykobakterien vonnöten ist, gelingt nur einem virulenten H37Rv-Stamm, da nur dieser das mitochondriale transmembranöse Potential irreversibel reduziert, indem die innere Mitochondrienmembran zerstört wird (Chen et al. 2006).

Allerdings produzieren die Alveolarmakrophagen, nachdem vor allem die Toll-like-Rezeptoren-(TLR-)2 und -4, aber auch NOD-like Rezeptoren (NLR) und C-Typ-Lektine mit Bestandteilen der Mykobakterien-Zellwand interagiert haben (Ahmad 2011), Zytokine und Chemokine wie IL-8, MCP-1 und RANTES (Algood et al. 2003), welche Monozyten und dendritische Zellen an den Ort der Infektion rekrutieren (Means et al. 1999).

Gleichzeitig bewirkt die Interaktion von TLR-2 mit dem mykobakteriellen 19-kDa-Lipoprotein eine Reduktion der MHC-II-Expression, was vor allem in der späten Phase einer Infektion die Immunantwort verzögern könnte (Noss et al. 2001).

Viele weitere Zellwandbestandteile der Mykobakterienzellwand interagieren mit TLR, was über den (NF)-κB zu einer Produktion von TNF-α, IL-1, IL-12 und weiteren Zytokinen führt. TNF-α scheint dabei eine besonders wichtige Rolle in der Organisation von Granulomen und dauerhaften Kontrolle der Infektion zu spielen (Tufariello et al. 2003, Scanga et al. 1999).

Interessanterweise bewirkt ein Phenol-Glykolipid (PGL), welches von einer hochvirulenten Untergruppe von Tuberkelbakterien, dem Peking-Klon, produziert wird, eine Inhibition der Freisetzung von TNF-α, IL-6 und IL-12, was die Pathogenität dieses Erregers erklären könnte (Reed et al. 2004).

Innerhalb der dendritischen Zellen gelangen die Bakterien durch die Lymphgefäße zu den die Lunge drainierenden Lymphknoten sowie anderen Organen (Chackerian et al. 2002). Mykobakterielle Lipoproteine bewirken über eine Stimulation des TLR-2 eine Reifung der dendritischen Zellen sowie eine vermehrte T-Zell-Stimulation, welche durch T-Zell-Proliferation und Interferon- γ (IFN- γ)-Sekretion messbar ist (Hertz et al. 2001).

In den Lymphknoten präsentieren die dendritischen Zellen nun mykobakterielle Antigene, woran sich spezialisierte CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen binden. Diese Präsentation über MHC-II wird allerdings auch durch Mykobakterien mittels Trehalose 6,6'-dimycolat (TDM, Cord Factor) und das bereits erwähnte 19-kDa-Lipoprotein reduziert (Kan-Sutton et al. 2009, Baena und Porcelli 2009). Solche Mechanismen könnten in Kombination mit weiteren zellulären Modulationen für die langsam wachsenden Mykobakterien der auf Dauer entscheidende Überlebensvorteil sein (Chang et al. 2005).

Für die bei der Tuberkulose verzögerte initiale Immunantwort scheint die Menge an Antigen-produzierenden Bakterien in der Lunge selbst – obwohl 100-fach höher – weniger wichtig zu sein als selbige im Lymphknoten, wo sich die ersten spezifischen T-Zellen finden lassen (Wolf et al. 2008).

Diese T-Zellen migrieren zurück an den Ort der Primärinfektion. Dort ist vor allem in der frühen Phase der Infektion die Interferon- γ -Produktion, später vielleicht auch die Produktion von TNF- α (Serbina und Flynn 1999) und IL-4 (Orme et al. 1993) der CD4⁺-T-Zellen für die Eliminierung der von Tuberkelbakterien befallenen Makrophagen verantwortlich, wobei in späteren Phasen die CD8⁺-T-Zellen den Interferon- γ -Level ebenfalls adäquat erhöhen können (Caruso et al. 1999).

Unbestritten indes bleibt, dass Interferon- γ (neben TNF- α) das wichtigste Zytokin bei der Abwehr einer Infektion mit Mykobakterien darstellt, was durch entsprechende Knock-Out-Mäuse, welche die Vermehrung der Tuberkelbakterien nicht adäquat verhindern können und so der Tuberkulose erliegen, eindrucksvoll unterstrichen wird. Interferon- γ wirkt dabei mit TNF- α zusammen vor allem über die vermehrte Produktion von NO und anderen RNI (Reactive nitrogen intermediate) bakterizid (Flynn et al. 1993, Scanga et al. 2001).

Die bakterizide Wirkung von NO lässt sich durch adjuvanten Einsatz der Aminosäure Arginin bei HIV-negativen Patienten mit aktiver Tuberkulose möglicherweise steigern (Schön et al. 2003).

Die CD8⁺-T-Zellen können infizierte Makrophagen auch direkt über Granulysin eliminieren und somit für eine Kontrolle der Infektion in der akuten sowie chronisch-latenten Phase sorgen (Ahmad 2011).

Bei den meisten Infizierten existiert eine effektive T-Zell-Immunität 2-8 Wochen nach der Infektion und die Vermehrung der Tuberkelbakterien wird verhindert, indem T-Zellen und Makrophagen verkäsende Granulome bilden, in deren anaerobem Milieu die Mykobakterien ihren Stoffwechsel nicht fortführen können und zum größten Teil absterben, einige Bakterien jedoch auch im hypoxischen Zentrum der verkäsenden Nekrose im Inneren von Makrophagen überleben (Lenaerts et al. 2007). Wie genau die Mykobakterien überleben, ist noch unklar, wobei der Glyoxylatzyklus eine wichtige Rolle spielen dürfte (Wayne und Lin 1982, McKinney et al. 2000).

ESAT-6 (early secretory antigen target-6) und CFP-10 (culture-filtrate-protein-10), Proteine, welche vor allem während aktiver Replikation der Mykobakterien sezerniert werden, spielen in dieser Latenzphase offenbar weniger eine Rolle als Proteine des DosR-Operons (Mack et al. 2009).

Innerhalb des Granuloms bilden CD4⁺-T-Zellen organisierende Aggregate, während die selteneren CD8⁺-T-Zellen verstreuter liegen und vor allem am Rande des Granuloms zu finden sind. Neben nekrotischen Zellen finden sich vor allem in verkäsenden Granulomen aber auch apoptotische Makrophagen und CD3⁺-T-Zellen. Dabei wird die Apoptose der Makrophagen durch ein Fehlen des anti-apoptotischen Bcl-2 und einen Überfluss des pro-apoptotischen Bax verursacht, in den FasL-exprimierenden T-Zellen hingegen durch Aktivierungs-induzierten Zelltod (AICD) (Fayyazi et al. 2000). Neben diesen T-Zellen finden sich in verkäsenden Granulomen jedoch auch dendritische Zellen, Endothelzellen, und Fibroblasten, in älteren Granulomen sogar B-Zellen. Antikörper gegen verschiedene Antigene der Mykobakterien werden zwar von diesen Zellen gebildet, dennoch spielt die humorale Abwehr wahrscheinlich keine Rolle (American Thoracic Society 2000_b). Sollten sich die Bakterien trotzdem weiter vermehren, wird die granulomatöse Struktur zerstört und es bildet sich eine Kaverne (Gonzalez-Juarrero et al. 2001).

Die Kavernenbildung wird durch in großer Menge freigesetzte lytische Enzyme und Zytokine begünstigt, welche die Zellen im Granulom zerstören. Eine massive Nekrose („Verkäsung“) ist die Folge und es bildet sich ein Flüssigkeitsspiegel. In dieser Flüssigkeit wiederum vermehren sich die Tuberkelbakterien hervorragend,

was die Antigenmenge wiederum steigert und die Infektion protrahiert (Hahn et al. 2009).

Es scheint zusätzlich zu nicht-verkäsenden Granulomen noch eine weitere Form des Granuloms zu geben, welche während des Stadiums der latenten Infektion (s.u.) gefunden werden kann: Fibrotische Läsionen, die fast ausschließlich aus Fibroblasten bestehen, enthalten ebenso Mykobakterien. Wo diese allerdings überleben können, bleibt vorerst noch unklar (Barry et al. 2009).

Meist persistieren einige Mykobakterien im Wirt, wobei dieser jedoch bei intakter Immunabwehr nicht erkrankt. Diesen Status bezeichnet man als „latente tuberkulöse Infektion“ (LTBI). Da eine T-Zell-Immunantwort erfolgt ist, zeigen Tuberkulin-Hauttest und Interferon- γ -Test ein positives Ergebnis. Eine Reaktivierung der Tuberkulose wurde in 10% der Fälle beobachtet (Tufariello et al. 2003) und wird hauptsächlich auf eine Suppression des Immunsystems zurückgeführt (Frieden et al. 2003).

Diese Reaktivierung kann überall dort in Erscheinung treten, wo sich während der Erstinfektion Tuberkelbakterien niedergelassen haben; bei immunkompetenten Individuen vor allem in den Lungen-Oberlappen (Suhail 2011).

Wie die Bakterien allerdings vom Ort der Primärinfektion in den Oberlappen gelangen können, erscheint komplex: Nach einem neueren Modell gelangen einige Mykobakterien aus nekrotisch verendeten Makrophagen in den Extrazellularraum, wo sie sich nicht weiter replizieren. Dies geschieht noch vor Etablierung einer effektiven Immunantwort (Cardona 2009). Während sich eine spezifische Immunabwehr entwickelt, werden wachsende Mykobakterien getötet, einige ruhende überleben. Diese Mykobakterien werden neben Fettsäuren und Cholesterol von Schaumzellen phagozytiert und vom Granulom aus zu anderen Lungenabschnitten transportiert, wobei sie sich nun in den oberen Lungenabschnitten aufgrund des hohen Sauerstoffpartialdrucks, welcher ein sehr gutes Milieu für Mykobakterien darstellt, gut vermehren, sodass sogar die adaptive Immunantwort für eine frühzeitige Kontrolle der erneuten Infektion nicht ausreicht und eine stärkere entzündliche Reaktion als zu Beginn in der Bildung von Kavernen mündet (Suhail 2011).

1.5 Stadieneinteilung

Latente tuberkulöse Infektion (LTBI):

Eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis*, welche nicht von einer aktiven Tuberkulose begleitet ist (Hauck et al. 2009).

Primäre Tuberkulose:

Eine unspezifische Herdpneumonie (Primäraffekt), welche meist in den oberen Unterlappen oder im Mittellappen zu finden ist, markiert 10-14 Tage nach Aufnahme des Erregers den Beginn einer Infektion mit Mykobakterien. Nachdem die Makrophagen die hilären Lymphknoten erreicht haben, kommt es in der Lunge mit Beginn der spezifischen Immunabwehr (zwischen der 6. und 14. Woche nach Infektion) zur Granulombildung. Es entsteht ein Ghon-Primärkomplex aus Primärherd (in den Lungenlappen) und Lymphknotenherd. Im Verlauf können beide Herde vernarben, verkalken, selten sogar verknöchern.

Ein größerer tuberkulöser Rundherd mit zentraler Verkäsung und umgebendem Granulationsgewebe, der vor allem in der Lunge, aber auch in Hirn, Milz oder Leber vorkommen kann und unter wirksamer antituberkulöser Therapie entsteht, wird als Tuberkulom bezeichnet (Fuehner et al. 2007).

In 90% der Fälle heilt der Primärkomplex unkompliziert ab, die narbigen bzw. verkalkten Läsionen enthalten jedoch häufig noch Mykobakterien.

Bei kompromittiertem Immunsystem kann die Primärinfektion in eine progressive Tuberkulose übergehen. Hierbei kommt es beispielsweise – ausgehend vom primären Lungenherd – zur Primärherdphthise (einschmelzende Bronchopneumonie), welche in einer Pleuritis exsudativa (eine Unterform der Pleuritis tuberculosa) münden kann, die unbehandelt mit Schwartenbildung und restriktiver Lungenfunktionsstörung einhergeht.

Auch ist im Weiteren eine käsige Pneumonie mit Abszessen oder sekundären Superinfektionen auf der Grundlage des bereits vorgeschädigten Gewebes möglich. Sollte im Verlauf das Bronchialsystem infiltriert werden, entsteht eine Kaverne mit konsekutiver Erregerausscheidung, folglich eine offene Lungentuberkulose. Diese Kaverne kann (selten) in die Pleura rupturieren und ein Empyem verursachen.

Der Lymphknotenherd kann sich zur Hilustuberkulose entwickeln, wobei auch die paratrachealen Lymphknoten mitbetroffen sind, was über die Obstruktion von

Bronchien ein obstruktives Emphysem oder eine poststenotische Pneumonie begünstigen kann.

Sollten die Tuberkelbakterien in die Blutbahn eindringen, kann diese hämatogene Streuung, wiederum abhängig vom Immunstatus des Wirts, verschiedene Verlaufsformen annehmen:

1. Eine hämatogene Frühstreuung verläuft unproblematisch, wenn Bakterienlast und/oder Virulenz gering sind. Es sind Herde in den Lungenoberlappen (Simon-Spitzenherde) oder anderen Organen (Niere, Nebenniere, Knochen) auszumachen. Diese Herde können ausheilen oder später im Rahmen einer Postprimärtuberkulose exazerbieren.
2. Die Miliartuberkulose bezeichnet eine disseminierte Aussaat des Tuberkelbakteriums mit Bildung kleiner, gelber, hirsekorn-ähnlicher Granulome (miliun=Hirse Korn), welche jedes Organ betreffen und somit beispielsweise auch zur tuberkulösen Meningitis oder Knochentuberkulose führen kann. Es handelt sich um ein schweres, ohne Behandlung tödliches Krankheitsbild („galoppierende Schwindsucht“ [Hahn et al. 2009]).
3. Bei stark immungeschwächten Personen besteht die Gefahr einer Tuberkulosesepsis (Sepsis Landouzy), wobei sich die Bakterien ungezügelt in Makrophagen vermehren und den Körper überfluten. Der von den Makrophagen produzierte TNF- α verursacht den meist letalen septischen Schock.

Postprimäre Tuberkulose:

Durch Reinfektion oder Exazerbation alter Herde kommt es zur postprimären Tuberkulose. Letzteres tritt bei 10% der Infizierten auf, wobei 5% innerhalb von 2 Jahren, 5% später als 2 Jahre nach Primär-Tuberkulose eine Reaktivierung erleiden. In Abhängigkeit vom Wirt verläuft diese eher proliferativ-granulomatös (starke Proliferation des betroffenen Gewebes mit dem Ziel einer Vernarbung und Ausheilung) oder exsudativ-käsige (es kommt zur weiteren Keimstreuung). Häufig sind Lunge, Nieren, Nebennieren und Skelett betroffen. Ein reaktivierter Herd in den Lungenspitzen wurde früher „Assmann'sches Frühinfiltrat“ genannt. Eine hämatogene Streuung kann auch hier wie oben geschildert verschiedene Verlaufsformen annehmen (Böcker et al. 2008).

Die Reaktivierung betrifft in den industrialisierten Ländern Europas und Nordamerikas vor allem ältere und immunsupprimierte Menschen, was eine Therapie

daher schwieriger gestaltet und die geringe Zahl erfolgreicher Therapien innerhalb dieses Kollektivs in Deutschland begründet. Eine exogene Reinfektion hingegen tritt hier äußerst selten auf (Hauer et al. 2005, Groß 2009).

1.6 Klinik, Diagnostik, Differentialdiagnose

Klinik:

Nach der Infektion mit dem Erreger *Mycobacterium tuberculosis* entwickeln in den folgenden zwei Jahren nur 5% der Infizierten eine aktive Tuberkulose, weitere 5% im Laufe ihres Lebens; dies bedeutet, dass 90% aller Immunkompetenten nach Infektion mit Tuberkelbakterien keine manifeste Erkrankung durchmachen (Laifer und Bassetti 2007).

Die pulmonale Tuberkulose stellt bei immunkompetenten Patienten mit 85% die Regel dar, bei 40-80% aller HIV-Infizierten kommt aber (auch) extrapulmonaler Befall vor (Shafer und Edlin 1996).

Bei einer Primärinfektion zeigen 70% der Patienten Fieber. Husten, Auswurf, Dyspnoe oder Thoraxschmerzen finden sich bei etwa 30%, Arthralgien oder Müdigkeit sind noch seltener. Bei exzessivem Bakterienwachstum fallen oft, aber spät, unspezifischere Symptome wie Müdigkeit, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (je 50-66%) auf, wobei letzterer vermutlich durch TNF- α bewirkt wird und die frühere Bezeichnung „Schwindsucht“ für die Tuberkulose erklärt (Barnes et al. 1992).

Selten kommt es zur Entwicklung eines Erythema nodosum (Kao et al. 2010), welches zwar ein unspezifisches Zeichen darstellt, da es meist idiopathisch im Rahmen einer Streptokokken-Infektion, Sarkoidose oder atypischen Mykobakteriose auftritt, jedoch auch bei einer Tuberkulose in Erscheinung treten kann. In letzterem Fall sind diese Hauterscheinungen während der primären Phase und sogar noch vor Positivität des Tuberkulintests beschrieben worden, wobei BCG-Impfung und das Tuberkulin vielleicht ursächlich sein könnten (Schwartz und Nervi 2007).

In den meisten Fällen jedoch ist der klinische Befund, vor allem bei Migranten, unauffällig (Laifer et al. 2007).

Bei Miliartuberkulosen fallen gehäuft Hepatomegalie, Splenomegalie und Lymphadenopathie auf. Eine Spiegelung des Augenhintergrundes zeigt die für die Miliartuberkulose pathognomonischen Netzhauttuberkulome (Fuehner et al. 2007).

Reaktivierte Tuberkulosen entwickeln zu Beginn in etwa der Hälfte der Fälle progredienten morgendlichen Husten mit gelb-grünlichem Sputum. Wiederum die Hälfte dieser wird durch Hämoptoe auffällig (Laifer und Bassetti 2007).

Diagnostik:

Der **Tuberkulintest** (früher Tinetest [mittels Nadelstempel wird das gereinigte Tuberkulin in die Haut eingebracht], heute Mendel-Mantoux-Test [i.c.-Injektion von gereinigtem Tuberkulin]) misst die zelluläre Immunantwort vom verzögerten Typ (IV). Träger dieser Tuberkulinreaktion sind spezifische CD4⁺-T-Zellen vom TH1-Typ, welche sich am Ort der Tuberkulininjektion sammeln, IL-2 und IFN- γ freisetzen (Tsicopoulos et al. 1992) und somit lokal eine Entzündung hervorrufen, welche durch Rötung und Induration auffällig wird.

Dabei werden zwei Einheiten gereinigtes Tuberkulin PPD-RT-23 intrakutan auf der Innenseite des Unterarms injiziert. Nach 48-72 Stunden kann die Induration (nicht die Rötung) in Richtung der Querachse abgelesen werden. Die Kriterien für die Positivität des Tests sind im Kontext des Patienten-Risikoprofils zu bewerten (American Thoracic Society 2000_a). Aufgrund der Tatsache, dass PPD mehr als 200 Antigene mit dem BCG-Vakzin sowie nicht-tuberkulösen Mykobakterien gemein hat, bleiben die BCG-Impfung, welche zu falsch-positiven Ergebnissen und einer Induration ≤ 18 mm führen kann (Tissot et al. 2005), sowie nichttuberkulöse Mykobakteriosen ein diagnostisches Problem (Richeldi 2006). Eine Tuberkulinkonversion bedeutet eine Zunahme der Induration um ≥ 10 mm in den letzten zwei Jahren (Laifer und Bassetti 2007).

Der Tuberkulintest wird dann positiv, wenn irgendwann Kontakt mit Tuberkelbakterien bestand, auch nach BCG-Impfung. Ob dieser Kontakt allerdings aktuell zu einer klinischen Manifestation führt oder vor Jahren klinisch stumm verlaufen ist, bleibt nach dem Testergebnis unklar.

Der Tuberkulintest ist bei Immunsupprimierten nur eingeschränkt verwertbar, da es hier häufig zu falsch-negativen Ergebnissen kommt (Huebner et al. 1993, Lalvani 2007), denn seine „gepoolte“ Spezifität liegt nur bei ungefähr 88,7%. Der negative prädiktive Wert hingegen beläuft sich auf 99,7%, der positive prädiktive Wert auf 2,3-3,3% (Diel et al. 2011_a).

Neuere Bluttests, sogenannte „**Interferon- γ -Release-Assays**“ (**IGRAs**) sind spezifischer und unabhängig von einer BCG-Impfung (Ewer et al. 2003, Brock et al.

2004, Mori et al. 2004, Groß 2009). Außerdem sind Ergebnisse bereits am nächsten Tag verfügbar, wiederholtes Testen verursacht keinen Boost-Effekt und ein objektives Ablesen des Ergebnisses ist möglich (Richeldi 2006). Es existieren ihrer drei auf dem Markt: QuantiFERON-TB Gold[®], QuantiFERON-TB Gold In-Tube[®] (beide von Cellestis, Victoria, Australien) und T-SPOT.TB[®] (von Oxford Immunotec, Oxford, Vereinigtes Königreich), wobei letzterer die höchste Sensitivität haben soll (Pai et al. 2008).

Das Prinzip dieser Tests beruht darauf, dass Lymphozyten mit bestimmten Antigenen reagieren.

Bei den QuantiFERON-TB Gold[®]-Tests, welche auf einem ELISA beruhen, wird Patientenblut mit einer unbekanntem Anzahl an Leukozyten verwendet und IFN- γ im Überstand gemessen, beim T-SPOT.TB[®], welcher auf dem ELISpot-Verfahren basiert, werden periphere mononukleäre Zellen (PBMC) isoliert und dabei die Zahl IFN- γ sezernierender solcher Zellen bestimmt (Richeldi 2006).

Während früher ebenfalls PPD als Stimulans verwendet wurde, benutzen neuere IGRAs Antigene, welche fast ausschließlich in *Mycobacterium tuberculosis* zu finden sind: ESAT-6 (early secretory antigen target-6), CFP-10 (culture-filtrate-protein-10) oder TB7.7. Allerdings sind auch andere Mykobakterienstämme identifiziert worden, welche diese Antigene ebenfalls exprimieren: *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* und *Mycobacterium szulgai* (Andersen et al. 2000, Sørensen et al. 1995). Sofern eine spezifische Immunabwehr gegen Tuberkelbakterien vorliegt, können CD4⁺-T-Lymphozyten gegen diese Antigene reagieren und produzieren Interferon- γ , welches quantitativ gemessen werden kann (Laifer und Bassetti 2007). Gleichzeitig enthalten die Tests eine Negativ- und Positiv (Mitogen)-Kontrolle, wobei letztere durch ein unspezifisches Stimulans (Phytohämagglutinin) die IFN- γ -Produktion von T-Lymphozyten triggert und bei immuninkompetenten Patienten durch fehlende Reaktion auf Anergie hinweist (Richeldi 2006).

Die Natur dieses Tests bringt es mit sich, dass zwischen latenter und aktiver Erkrankung nicht differenziert werden kann. Da es jedoch momentan nicht möglich ist, bei Menschen mit latenter Tuberkulose die Mykobakterien direkt zu identifizieren, bietet die indirekte Messung der zellulären Immunantwort ein gutes diagnostisches Verfahren.

Die Sensitivität des QuantiFERON-TB Gold[®]-Tests konnte in einer prospektiven Studie bei mikroskopisch und kulturell negativen Patienten mit 87% beziffert werden (Ravn et al. 2005). Auf alle Patienten bezogen indes lag sie in einer retrospektiven Studie nur bei 64% (Dewan et al. 2007), in weiteren gemittelt bei 75% (Pai und Menzies 2007) was seine Bedeutsamkeit als Ausschlusstest in die Nähe des Tuberkulin-Hauttests rückt.

Zwar scheint der T-SPOT.TB[®] eine höhere Sensitivität zu haben als der QuantiFERON-TB Gold[®]-Test (Lee et al. 2006), jedoch insbesondere bei Risikogruppen wie HIV-Infizierten, bei denen Anergie eine Rolle spielt (Cattamanchi et al. 2011), oder Kindern (Cruz et al. 2011) ist auch er, wie der QuantiFERON-TB Gold[®]-Test, welcher dann häufig unklare Ergebnisse liefert (Connell et al. 2006, Ferrara et al. 2006, Bergamini et al. 2009), dem Tuberkulin-Hauttest nicht signifikant überlegen. Grund dafür könnte möglicherweise die Immunmodulation bei Begleiterkrankungen zum Testzeitpunkt sein.

Die Spezifität der IGRAs wurde in mehreren Fall-Kontroll-Studien auf 95-100% beziffert und liegt damit signifikant höher als die Spezifität des Tuberkulinhauttests (Richeldi 2006, Ferrara et al. 2006).

Der negative prädiktive Wert für die Progression zu aktiver Tuberkulose innerhalb von zwei Jahren lag für den T-SPOT.TB[®]-Test bei 97,8% und bei 99,8% für den QuantiFERON-TB Gold In-Tube[®]-Test. Der positive prädiktive Wert für Progression zu aktiver Tuberkulose lag beim T-SPOT.TB[®]-Test bei 3,3-10%, beim QuantiFERON-TB Gold In-Tube[®]-Test bei 2,8-14,3%. Diese Werte wurden jedoch hauptsächlich in Ländern mit niedriger Prävalenz von Tuberkulose und immunkompetenten Patienten ermittelt (Diel et al. 2011_a).

Das Risiko, ohne Therapie bei einem positiven IGRA eine aktive Tuberkulose zu entwickeln, ist also signifikant höher als bei einem positiven Tuberkulinhauttest (Diel et al. 2008).

Zum Screening der latenten tuberkulösen Infektion in einer Population mit einem hohen Anteil Tuberkulinhauttest-Positiver hat sich das Modell eines primär durchgeführten Tuberkulinhauttests, welcher bei positivem Resultat von einem IGRA gefolgt wird, als am kosteneffektivsten erwiesen (Wrighton-Smigh und Zellweger 2006, Diel et al. 2007).

Das Royal College of Physicians (National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2006) und die Lungenliga Schweiz (Kommission „Interferon-Gamma für

die Diagnostik der Tuberkulose-Infektion“ 2005) schlagen daher ein zwei-Schritt-Verfahren vor, welches die Durchführung eines Tuberkulin-Hauttests vor den IGRA setzt, der nur zur Bestätigung des positiven Testergebnisses im Tuberkulinhauttest dienen soll.

Dabei bleibt anzumerken, dass sowohl der Tuberkulinhauttest als auch die Interferon- γ -Release Assays nicht das Stadium der latenten Tuberkulose selbst, sondern nur eine (persistierende) Immunantwort auf Mykobakterien erfassen können (Mack et al. 2009).

In der **bildgebenden Diagnostik**, vor allem im Röntgen-Thorax, besser noch im Thorax-CT, zeigen sich bei der Tuberkulose fleckige oder noduläre Infiltrate (in weniger als 30%) im Oberlappen oder oberen Unterlappen mit Lymphadenopathie (in 65% bei Primärinfektion) oder Kavernen. Bei jedem dritten Erkrankten findet sich radiologisch ein Pleuraerguss.

Bei der Miliartuberkulose fällt eine retikulonoduläre Verschattung des Lungenparenchyms im Röntgenbild auf.

Die reaktivierte Tuberkulose imponiert in mehr als 80% der Fälle als asymmetrisch-fleckige Pneumonie in den Oberlappen, wobei sich in 40% sogar Kavernen finden.

Insgesamt betrachtet zeigen sich im Röntgenbild exsudative (aktive) Infiltrate weicher und weniger scharf begrenzt als fibrotische (inaktive) Infiltrate. Wichtigstes Unterscheidungsmerkmal dieser beiden bleibt jedoch die Verlaufsbeobachtung, wobei zu beachten ist, dass bei bronchogener Streuung die konfluierenden Infiltrate selten größenprogredient sind.

Eine röntgenologische Verlaufsbeobachtung kann jedoch nützlich sein, um das Ansprechen der Tuberkulose auf die Medikamente zu beurteilen (Laifer und Bassetti 2007, Woodring et al. 1986).

Im **Labor** zeigen sich oft Normalbefunde. Mit fortschreitender Erkrankung kann man eine normochrome, normozytäre Anämie, Leukozytose, Hypalbuminämie sowie Hypergammaglobulinämie beobachten.

CRP und Procalcitonin steigen in Relation zu einer normalen bakteriellen Pneumonie nur gering an (Fuehner et al. 2007, Polzin et al. 2003, Ugajin et al. 2011).

Eine Miliartuberkulose soll mit Transaminasenerhöhung einhergehen.

Falls vorhanden, entspricht der Pleuraerguss einem Exsudat, oft mit einem Proteingehalt von >25 g/dl, einem $\text{pH} < 7,3$ und zahlreichen Lymphozyten. Der Erregernachweis aus dem Erguss gelingt selten (25-30%).

In der Pleurabiopsie hingegen sind Granulome in 75% der Fälle nachweisbar.

Die **Histologie** zeigt bei Tuberkulose nach spezifischer Immunantwort ein verkäsendes epitheloidzelliges Granulom mit Langhans-Riesenzellen (=miteinander verschmolzene Makrophagen), lymphozytenreichem Randwall sowie Hyperämie mit Entzündungszeichen (Hauer et al. 2005).

In der **mikrobiologischen Diagnostik** dienen Sputum und Bronchialsekret, gelegentlich auch Magensaft (entspricht verschlucktem respiratorischem Material) als Ausgangsmaterialien, welche mikroskopisch und kulturell untersucht werden.

In verschiedenen Studien hatten 50-80% der an pulmonaler Tuberkulose Erkrankten positive Sputumproben (American Thoracic Society 2000_b), was den Wert dieser nicht-invasiven diagnostischen Methode hervorhebt.

Für die Diagnostik werden drei an verschiedenen Tagen verwendete Morgensputa verwendet. Das Sputum kann dabei entweder nach Ziehl-Neelsen-Färbung (s.u.) und/oder Fluoreszenzfärbung (Auramin-Rhodamin) nach säurefesten Stäbchen durchgemustert werden. Die Mikroskopie benötigt zur sicheren Positivität 10^6 säurefeste Stäbchen/ml, bei 10^4 Mykobakterien/ml liegt die Sensitivität nur noch bei 60%. Allerdings sollte die Mikroskopie nicht allein zur Evaluation des Therapieerfolges eingesetzt werden, da auch bereits zerstörte Mykobakterien sowie irrelevante nicht-tuberkulöse Mykobakterien positive Resultate liefern (Vidal et al. 1996). Trotzdem liefert die Sputumanalyse, zusammen mit der Kultur, einen wertvollen Verlaufsparemeter (American Thoracic Society 2003, Fuehner et al. 2007).

Die PCR liefert bereits ab 10^2 - 10^3 Tuberkelbakterien/ml positive Resultate. Die Sensitivität liegt bei nahezu 100%, sofern das Sputum mikroskopisch positiv war. Bei negativem Sputum hingegen ist sie nur in 40-80% positiv, was auch diese Methode als Ausschlussverfahren disqualifiziert.

Den Goldstandard in der Tuberkulosedagnostik bildet seit Jahrzehnten unverändert die Kultur, welche zusätzlich eine Keimidentifizierung und Resistenztestung ermöglicht. Die Sensitivität der Kultur liegt bei 80-85%, die Spezifität bei ungefähr 98% (American Thoracic Society 2000_b). In 10-20% der Fälle bleibt die Kultur dabei also trotz dringendem klinischen und radiologischen Verdacht sowie Ansprechen auf antituberkulöse Therapie negativ. Gründe hierfür könnten eine nicht adäquate Sputumgewinnung oder niedrige Konzentration an Mykobakterien im erkrankten Organismus sein, wobei 10-100 Mykobakterien/ml Sputum vonnöten sind.

Die zur sicheren Identifikation eines Wachstums innerhalb der Kultur notwendigen Zeiten differieren in Abhängigkeit vom verwendeten Medium: Ein Löwenstein-Jensen-Agar zeigt sichtbares Wachstum nach 18-24 Tagen, Middlebrook-Agar schon nach 10-14 Tagen. Flüssigmedien, wie sie zum Beispiel bei der BACTEC-460TB-Methode verwendet werden, sind mit 8-14 Tagen bis zum Nachweis am schnellsten. Nachdem die Kultur positiv geworden ist, kann der Mykobakterien-Stamm sowie -Subtyp mittels biochemischer Methoden (Nukleinsäurehybridisierung oder HPLC) oder molekularer Typisierungsmethoden (DNA-Fingerprinting) genauer ermittelt werden, was für die Aufklärung von Infektionsketten von Bedeutung ist. Ein einfacher Weg, die Bakterien des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes zu unterscheiden, ist der Niacin-Test (Nachweis gebildeter Nicotinsäure), welcher bei *M. tuberculosis* positiv, bei *M. bovis* negativ ausfällt (Groß 2009).

Die Resistenzprüfung erfolgt zumeist über die radiometrische BACTEC-460TB- oder die Proportionsmethode, welche drei Wochen für ein Ergebnis benötigen.

Schneller ist der MODS (microscopic observation drug susceptibility)-Assay, welcher zudem sensitiver *Mycobacterium tuberculosis* sowie MDR zu erkennen imstande ist (Moore et al. 2006).

Molekulare Technologien können vor allem bei Verdacht auf Rifampicinresistenz in Betracht gezogen werden, da hier häufig eine bestimmte Genmutation (s.o.) vorliegt. Hier ist vor allem der relativ einfach durchzuführende Xpert[®] MTB/RIF-Test zu erwähnen, welcher nicht nur 98% der Rifampicin-resistenten Bakterien erkennen soll, sondern auch 98% der Sputum- und Kultur-Positiven sowie 73% der Sputum-negativen und Kultur-positiven Patienten (Boehme et al. 2010, Laifer und Bassetti 2007, Fuehner et al. 2007).

Differentialdiagnose:

Bei kavernösen Strukturen in den Lungenspitzen ist differentialdiagnostisch generell an den Lungenabszess bzw. die Lungengangrän, einschmelzende Tumoren/Metastasen, silikotische Schwielen oder septische Embolien zu denken. Ebenfalls ist – wenn auch selten – ein Lungeninfarkt mit Kavernenbildung in Betracht zu ziehen, vor allem wenn sich die Kaverne schnell zurückbildet. Zudem können der M. Wegener, Echinokokkosen oder Histoplasmosen zu kavernösen Strukturen in der Lunge führen (Schölling et al. 1997).

Die obligat zum Primärkomplex zählende Lymphadenopathie kann überdies auch bei Sarkoidose, Tumor-Metastasen oder malignen Lymphomen auftreten.

Lediglich die Symptomatik der Hämoptyse in Betracht ziehend kommen neben der Tuberkulose vor allem akute und chronische Bronchitiden, Bronchialkarzinome – welche die häufigste Fehldiagnose der erst post mortem diagnostizierten Tuberkulose überhaupt sind – und Pneumonien in Frage.

Produktiver Husten mit gelb-grünlicher Kolorierung findet sich auch bei chronischer Bronchitis, Pneumonie, Tumoren sowie Mukoviszidose (Siegenthaler 2005, Hof und Dörries 2009).

1.7 Therapie

Erststrangmedikamente (WHO-Gruppe 1) bilden in den meisten Fällen die Basis einer erfolgreichen Tuberkulosebehandlung. Zu diesen zählen Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB) (Enarson et al. 2000, WHO 1997, Schaberg et al. 2012). Das früher dieser Gruppe zugerechnete Streptomycin (SM) wird seit 2012 zu den Zweitstrangmedikamenten (WHO-Gruppe 2) gezählt (Schaberg et al. 2012).

Sowohl INH als auch RMP, PZA und SM wirken dabei bakterizid, EMB vorrangig bakteriostatisch (Schaberg et al. 2001).

Kombinationspräparate stehen seit einiger Zeit zur Verfügung (beispielsweise Rifater[®], enthält INH, RMP und PZA), scheinen jedoch in der Klinik wider Erwarten nicht immer von Vorteil zu sein (Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council 1991). Dennoch konnte eine große Studie Bedenken gegen fixe Medikamentenkombinationen weitgehend zerstreuen (Lienhardt et al. 2011). Da außerdem durch einfachere Handhabung die Compliance gesteigert und eine Resistenzen begünstigende Monotherapie vermieden wird (Moulding et al. 1995), empfehlen sowohl WHO als auch IUATLD sowie andere Fachgesellschaften ihren Einsatz (Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society 1998).

Neben den Erststrangmedikamenten kommen bei Resistenzen oder Unverträglichkeitsreaktionen Reservemedikamente zum Einsatz. Dazu gehören unter anderem Streptomycin, Amikacin, Capreomycin, Kanamycin (alle WHO-Gruppe 2, „injizierbare Medikamente“), Fluorchinolone (WHO-Gruppe 3), Rifabutin, Rifapentin, Protionamid, Ethionamid, Terizidon/Cycloserin, Paraaminosalizylsäure (WHO-Gruppe 4, „Zweitstrangmedikamente mit gesicherter Wirkung gegen *M. tuberculosis*“)

und Amoxicillin/Clavulansäure, Clarithromycin, Clofazimin, Imipenem, Isoniazid (Hochdosis), Linezolid und Thioacetazon (WHO-Gruppe 5, „Zweitrangmedikamente mit unklarer Wirkung gegen *M. tuberculosis*“) (Schaberg et al. 2001, Schaberg et al. 2012).

Das Therapieregime umfasst, auch zur Prävention von Resistenzen, bei der Tuberkulose zwingend eine Medikamentenkombination (Mitchinson 1979; Mitchinson 1985).

Dass bei unsachgemäßer Therapie durch stochastisch auftretende Mutationen in jeder Population ein Selektionsvorteil der resistenten Erreger entsteht, konnte in der Vergangenheit eindrucksvoll gezeigt werden (Cole und Telenti 1995, Mitchinson 1998).

Für den deutschen Raum wird, angepasst an die Resistenzsituation, bei einer pulmonalen Tuberkulose eine Initialtherapie mit Vierfachkombination aus INH, RMP, PZA und EMB über die ersten zwei Monate empfohlen (Initialphase). Ziel ist es dabei, die Erregeranzahl und damit die Gefahr einer Ansteckung zu reduzieren sowie eine Resistenzentwicklung zu verhindern (Schaberg et al. 2012). Sobald die Resistenztestung vorliegt und die Kultur sensibel auf alle Erstrangmedikamente ist, kann im Weiteren auf EMB verzichtet werden. Die sich anschließende Kontinuitätstherapie (Erhaltungstherapie, Stabilisierungsphase) beinhaltet INH und RMP für weitere vier Monate (WHO, 1997). Als Ziel gilt hierbei eine möglichst vollständige Elimination aller noch vitalen Erreger, die Ausheilung der Erkrankung (Schaberg et al. 2012).

Über den gesamten Zeitraum sollten die Medikamente täglich eingenommen werden, gegebenenfalls unter direkter Überwachung (DOT, ein Teil des DOTS-Programms der WHO) (China Tuberculosis Control Collaboration 1996, Weis et al. 1994).

Die wichtigste unerwünschte Wirkung der hepatotoxischen Medikamente Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid ist ein Anstieg der Transaminasen (AST und ALT) oder Cholestaseparameter (γ -GT, AP). Bei Überschreiten des Fünffachen oberen Normwertes oder Hyperbilirubinämie muss die Therapie mit oben genannten Medikamenten unterbrochen werden. Nach Normalisierung der Laborwerte kann dann wieder langsam eingeschlichen werden. Bei Ethambutolgabe kann das Farbsehen, unter Streptomycingabe das Hörvermögen leiden, weshalb diese Parameter beizeiten kontrolliert werden sollten (Hauer et al. 2005).

Vor allem die MDR- und XDR-Stämme stellen eine therapeutische Herausforderung dar, welcher aufgrund erhöhter Letalität besonders aufmerksam begegnet werden muss. In diesen Fällen ist es ratsam, die aktuellen Empfehlungen des DZK und der DGP zu Rate zu ziehen (Schaberg et al. 2012).

Weiterhin ist die Therapie bei anderen Organmanifestationen, atypischen Verläufen, Koinfektionen, komplizierenden Begleiterkrankungen, Kindern, Schwangeren und Stillenden anzupassen (Schaberg et al. 2001).

Gelegentlich ist eine chirurgische Resektion von Lungenkavernen oder zerstörtem Lungengewebe mit hoher Bakterienlast sinnvoll (Chan et al. 2004).

Unter laufender Therapie sind (monatliche) mikroskopische Kontrollen bis zur Konversion erforderlich, ein „Therapieerfolg“ liegt vor, wenn ein kompletter medikamentöser Zyklus absolviert wurde und - bei Diagnosestellung durch Kultur - eine kulturelle Konversion spätestens während der Erhaltungsphase vorliegt. Bei Diagnosestellung durch Mikroskopie müssen für den „Therapieerfolg“ nach dem medikamentösen Zyklus zwei Sputum-Anreicherungen während der Erhaltungsphase negativ sein, wobei eine am Ende der Therapie negativ sein muss (Veen et al. 1998).

1.8 Zielsetzung

Eine sichere und schnelle Diagnostik der Tuberkulose bereitet in der klinischen Praxis nach wie vor Schwierigkeiten. Mit Einführung der Interferon- γ -Tests im Jahr 2005 waren große Hoffnungen verbunden, die vorhandene Diagnostik wesentlich zu verbessern. Nachdem verschiedene Studien die Qualität dieser neuen Tests relativierten (siehe Diskussion), blieb der genaue diagnostische Wert in praxi unklar.

Insbesondere sind die zahlreichen Studien, welche sich auf in Hochprävalenzländern erhobene Daten stützen, nicht unbedingt auf die Situation in Deutschland übertragbar, wo valide Daten den QuantiFERON®-TB Gold-Test betreffend rar sind. So gab es zu Beginn dieser Arbeit lediglich fünf Publikationen, wobei vier sich mit Hoch-Risiko-Konstellationen beschäftigen (Nienhaus et al. 2008, Nienhaus et al. 2008_b, Diel et al. 2008, Diel et al. 2009, Diel et al. 2011_b), und drei Reviews diesbezüglich, wobei zwei davon sich mit der Detektion aktiver Tuberkulose befassen (Diel et al. 2010, Diel et al. 2011_a, Sester et al. 2011).

Ziel dieser Arbeit war es daher, die Leistungsfähigkeit des QuantiFERON®-TB Gold-Tests in einer auf Infektiologie spezialisierten Klinik innerhalb eines Patientenkollektivs zu untersuchen, das eine hohe Wahrscheinlichkeit hatte, an Tuberkulose erkrankt zu sein, also eine möglichst exakte Ermittlung der Sensitivität des Tests, und somit seine Wertigkeit im klinischen Alltag zu evaluieren, wobei insbesondere auch das Augenmerk auf den falsch-negativen Resultaten lag, welche eingehender untersucht werden sollten.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 1.1.2009 bis 31.12.2011 wurden in der Lungenfachklinik Immenhausen, welche ca. 107 Betten aufweist, 112 Krankheitsfälle mit Tuberkulose betreut und retrospektiv untersucht. Dabei wurden bei 83% (93/112) mikroskopische Untersuchungen des Sputums durchgeführt, bei 98% (110/112) Kulturen angelegt. In 72% (81/112) der Fälle wurde der Tuberkulin-Hauttest durchgeführt, der QuantiFERON®-TB Gold-Test in 63% (71/112). Die Anordnung für den jeweiligen klinischen Test unterlag dabei den behandelnden Ärzten.

Die Gesamtzahl der in dieser Studie untersuchten Fälle beträgt somit 112. Dabei wurden die Patientenakten aller Patienten sehr genau untersucht, um nicht nur die diagnostisch ermittelten Daten, sondern alle klinischen Daten zur Verfügung zu haben. Es wurden alle Patienten erfasst, die nach ICD-10-GM folgenden Diagnosen zugeordnet werden konnten:

Tabelle 1: ICD-10-GM

ICD-10-GM	Bedeutung	Anzahl der Patienten	Häufigkeit (in %)
A15.0	Lungentuberkulose, durch mikroskopische Untersuchung des Sputums gesichert, mit oder ohne Nachweis durch Kultur oder molekularbiologische Verfahren	46	41,82
A15.1	Lungentuberkulose, nur durch Kultur gesichert	20	18,18
A15.2	Lungentuberkulose, histologisch gesichert	2	1,82
A15.3	Lungentuberkulose, durch sonstige und nicht näher bezeichnete Untersuchungsverfahren gesichert	4	3,64
A15.4	Tuberkulose der intrathorakalen Lymphknoten, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert	5	4,55
A15.6	Tuberkulöse Pleuritis, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert	2	1,82
A15.7	Primäre Tuberkulose der Atmungsorgane, bakteriologisch, molekularbiologisch oder histologisch gesichert	1	0,91
A16.0	Lungentuberkulose, weder bakteriologisch, molekularbiologisch noch histologisch gesichert	7	6,36
A16.2	Lungentuberkulose ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung	2	1,82
A16.3	Tuberkulose der intrathorakalen Lymphknoten ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung	4	3,64
A16.5	Tuberkulöse Pleuritis ohne Angabe einer bakteriologischen, molekularbiologischen oder histologischen Sicherung	2	1,82
A18.1	Tuberkulose des Urogenitalsystems	9	8,18
A18.3	Tuberkulose des Darmes, des Peritoneums und der Mesenteriallymphknoten	3	2,73
A19.1	Akute Miliartuberkulose mehrerer Lokalisationen	1	0,91
A31.0	Infektion der Lunge durch sonstige Mykobakterien	2	1,82
Gesamt		110	100,00

(DIMDI)

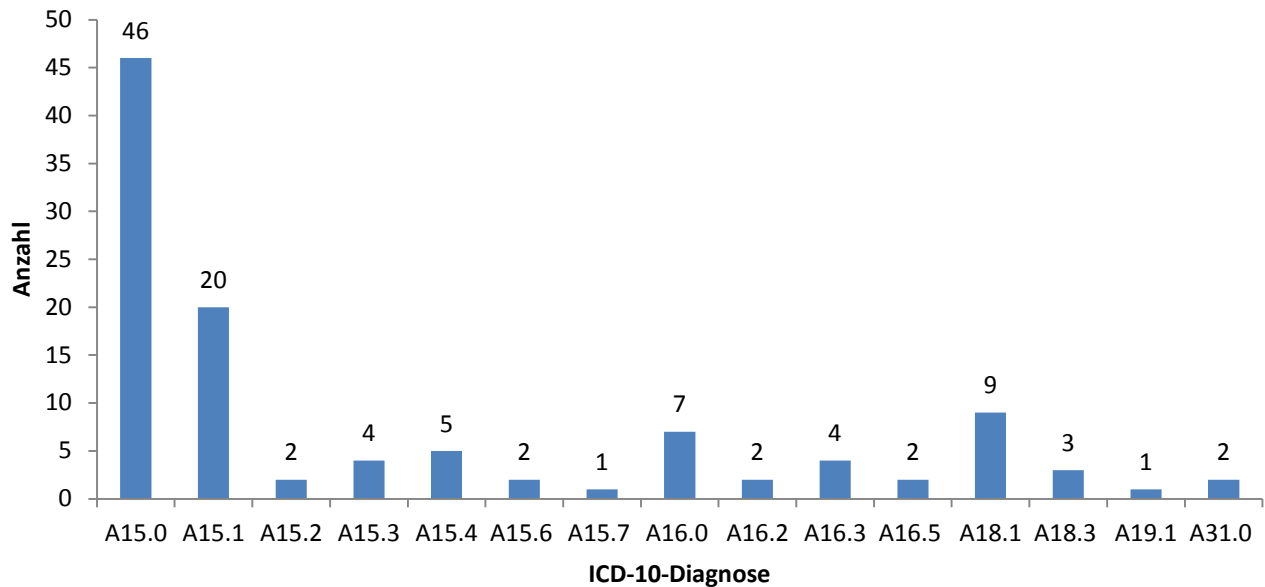


Abbildung 1
Aufschlüsselung der ICD-10-Diagnosen

Die Tabelle 1 sowie die grafische Aufschlüsselung derselben Daten in Abbildung 1 belegen, dass das Kollektiv breit gefächert ist, die Diagnose „A 15.0“ jedoch den breitesten Raum einnimmt. Detailliert wird darauf im Ergebnis-Teil eingegangen.

2.1.2 Erhobene Parameter

Zu jedem der 112 Fälle wurden 85 Parameter erhoben. Dies waren:

Aufnahmeparameter: Fall-Nummer, ID, Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum, Beruf, Tag der Aufnahme, Tag der Entlassung, Familienanamnese für TB, Eigenanamnese für TB, Geburtsland.

Komorbiditäten: HIV1/2, Hep. A, Hep. B, Hep. C, Diabetes mellitus, Malignome, chronische Lungenerkrankungen, Immunsuppression.

Vegetative Anamnese: Appetit, Gewichtsentwicklung, Raucher, Pack years, seit wann Nichtraucher, Alkohol, Drogen.

Allgemeinparameter: Größe, Gewicht, BMI, Allgemeinzustand, Dyspnoe in Ruhe, Lymphknoten-Status.

Labor bei Aufnahme: Harnstoff, Serum-Kreatinin, Laktat-Dehydrogenase, Alkalische Phosphatase, Bilirubin im Serum, Procalcitonin.

Blutbild bei Aufnahme: Leukozyten, Neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile Granulozyten, Basophile Granulozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC, Thrombozyten.

Röntgen-Thorax/CT-Thorax: Befundbeschreibung, Kaverne, fibrotische Läsionen, Lymphknoten-Vergrößerung, Pleuraerguss, Lage des Hauptbefundes.

Tuberkulin-Hauttest: Datum des THT, THT-Ergebnis, THT-Größe.

Anreicherung: Abnahmezeitpunkt, Datum des Materials, Materialbeschaffenheit, Anreicherungs-Ergebnis.

Kultur: Abnahmezeitpunkt, Datum des Materials, Materialbeschaffenheit, Kultur-Ergebnis.

Spezialdiagnostik: Erreger, Resistogramm-Ergebnis, Datum des Quantiferon-Tests, Ergebnis des Quantiferon-Tests, semiquantitativer Wert des Quantiferon-Tests, Transbronchiale Nadel-Aspiration (im Folgenden: TBNA)-Histologie, TBNA-Kultur, Lungenbiopsie-Histologie, Lungenbiopsie-Kultur.

Diagnose (gesichert/behandelt auf Verdacht)

Therapieerfolg: nach 2 Monaten in Sputum-Anreicherung negativ, nach 2 Monaten in Sputum-Kultur negativ, nach 4 Monaten in Sputum-Anreicherung negativ, nach 4 Monaten in Sputum-Kultur negativ, nach 6 Monaten in Sputum-Anreicherung negativ, nach 6 Monaten in Sputum-Kultur negativ.

2.1.3 Klinische Datenerhebung & Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels Microsoft Office Excel 2007 und 2010 (Microsoft Corporation) und STATISTICA 9.1 und 10 (StatSoft). Die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, Prävalenz, positiv und negativ prädiktivem Wert wurde unter Verwendung der folgenden Formeln durchgeführt, wobei RP richtig positiv, RN richtig negativ, FP falsch positiv und FN falsch negativ bedeuten.

Sensitivität:	$RP/(RP+FN)$
Spezifität:	$RN/(RN+FP)$
Positiver prädiktiver Wert:	$RP/(RP+FP)$
Negativer prädiktiver Wert:	$RN/(RN+FN)$

Diese statistischen Verfahren dienten bei den ersten drei unten angeführten Fragestellungen der Evaluierung von Testergebnissen.

Dixon's Q-Test (oder „Dean-Dixon Ausreißertest“) wurde mit der Formel

$Q=|x_2-x_1|/|x_n-x_1|$ berechnet (Grundlagen der Statistik 2011).

Die p-Werte wurden wie folgt bewertet:

* $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$

2.2 Methoden

Die Materialgewinnung sowie der Tuberkulin-Hauttest neben Blutabnahme für den QuantiFERON®-TB Gold-Test wurden in der Lungenfachklinik so erlernt, wie sie bei den Patienten der Lungenfachklinik durchgeführt worden waren, um das diagnostische Procedere nachvollziehen zu können.

Der mikroskopischen Anreicherung wurde in der Lungenfachklinik exemplarisch beigelehrt, insbesondere um die Gaffky-Skala selbst anwenden zu können.

Das Abteilungspersonal des mikrobiologischen Labors in Göttingen hat die Anlage einer Kultur sowie die Auswertung des QuantiFERON®-TB Gold-Tests routinemäßig durchgeführt und exemplarisch gelehrt. All diese Verfahren jedoch wurden – und nur dies gewährt der Antrag der Ethik-Kommission – nicht selbst bei den Patienten durchgeführt, sondern lediglich die Ergebnisse dieser Methoden gesammelt und ausgewertet, wie das für eine retrospektive Arbeit üblich ist. Aus diesem Grund kann

auch auf eine detailliertere Ausführung der Materialgewinnung, anschließenden mikroskopischen Anreicherung mit Aufbereitung etc. verzichtet werden.

Selbstständig durchgeführt wurde die gesamte statistische Aufarbeitung inklusive Konversion der seit 01.01.2011 auf eine neue Art ausgegebenen Ergebnisse aller Quantiferon-Tests. Hierzu mussten die individuellen Messwerte der Patienten in Relation zu Standardkurven gebracht werden, um sie danach in die alte Messskala überführen zu können.

2.2.1 Materialgewinnung

Als Materialien für die vorgestellte Arbeit standen Sputumproben, Bronchialsekret oder Blut zur Verfügung.

Sputum muss unter professioneller Anleitung gewonnen werden. Vor allem bei Frauen führt eine Supervision zu einer signifikant höheren Rate an positiven Proben (Khan et al. 2007). Das Sputum wurde in vorliegender Arbeit unter professioneller Anleitung nach Standard (WHO 2001) gewonnen.

Für den Quantiferon-Test wurde jeweils 1 ml Vollblut mittels Butterfly-Nadeln in die beim QuantiFERON®-TB Gold-Test mitgelieferten drei Blutentnahmeröhrchen (Nil, Antigen, Mitogen) entnommen und danach ins Labor nach Göttingen verschickt.

2.2.2 Mikroskopische Anreicherung

Die gewonnene Sputumprobe wurde nach Ziehl-Neelsen gefärbt.

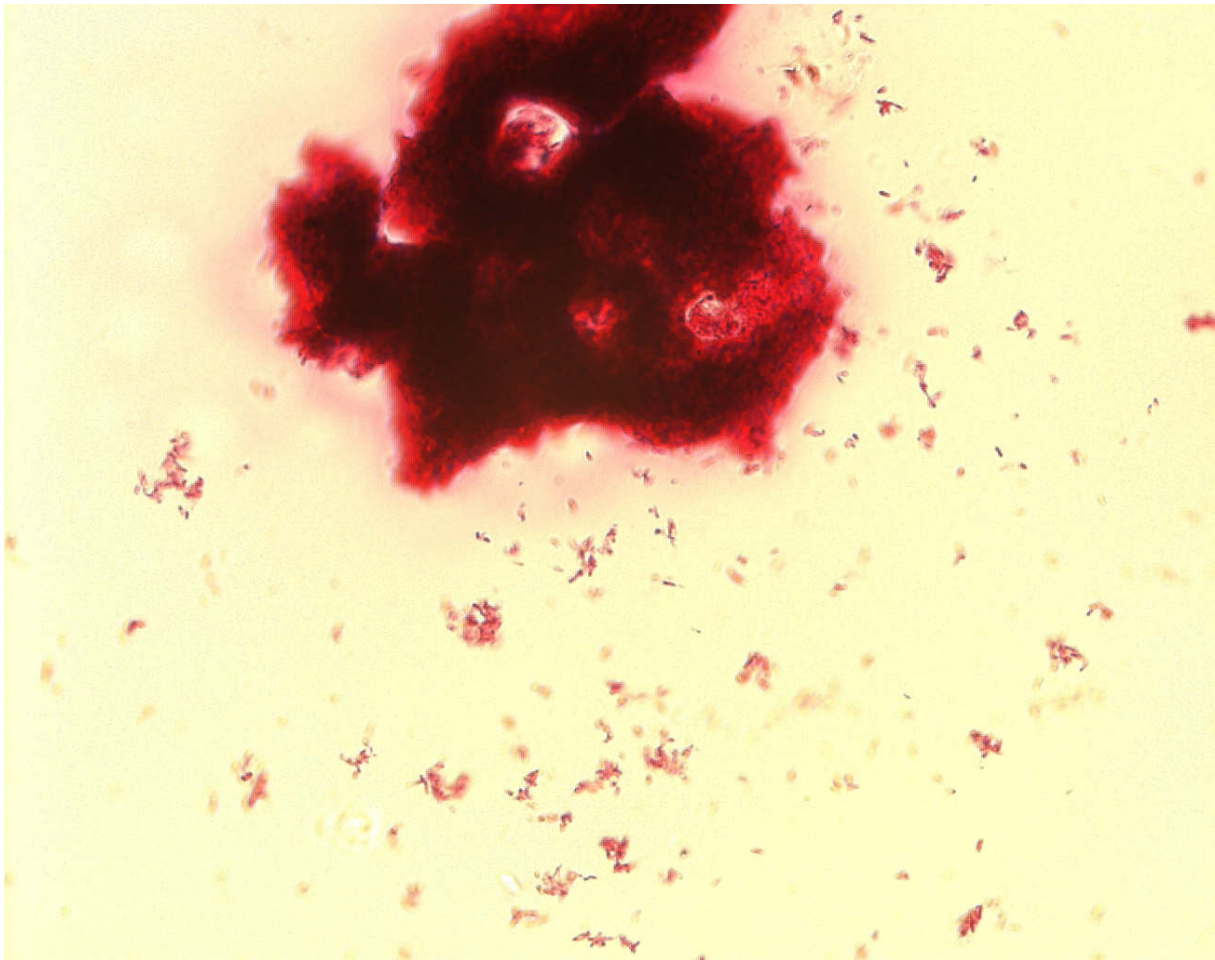


Abbildung 2
Säurefeste Stäbchen in der Ziehl-Neelsen-Färbung

Anschließend wurde eine semiquantitative Analyse nach der „Gaffky-Skala“ (nach Theodor August Gaffky, 1850-1918) durchgeführt (Pschyrembel 1977):

Tabelle 2: Einteilungsskala für Tuberkelbakterien im mikroskopischen Präparat (1.000x) (Pschyrembel 1977)

- G 1 = 1-4 Bakterien im ganzen Präparat
- G 2 = 1 Bakterium in mehreren Gesichtsfeldern
- G 3 = 1 Bakterium in jedem Gesichtsfeld
- G 4 = 2-3 Bakterien in jedem Gesichtsfeld
- G 5 = 4-6 Bakterien in jedem Gesichtsfeld
- G 6 = 7-12 Bakterien in jedem Gesichtsfeld
- G 7 = ziemlich viele Bakterien
- G 8 = zahlreiche Bakterien
- G 9 = sehr zahlreiche Bakterien
- G10 = enorme Mengen

Obschon diese Skala von einer objektiven Einteilung weit entfernt scheint und in der Vergangenheit auch verschiedentlich modifiziert wurde (Steenken jr. et al. 1952), hat sie sich doch in der klinischen Praxis bewährt und wurde in der vorliegenden Arbeit bei allen Sputumproben verwendet.

2.2.3 Kultur

Zum kulturellen Nachweis wurden drei verschiedene Medien verwendet (BacT/ALERT® MP, Löwenstein-Jensen und Stonebrink), welche im mikrobiologischen Labor der Universität Göttingen nach DIN 58943-3, -7 und -32 angefertigt wurden.

War das Ergebnis nach maximaler Testdauer (8-wöchiger Bebrütung) negativ, wurde die Probe nochmals untersucht und gegebenenfalls als endgültig negativ („Mykobakterien wurden nach 8-wöchiger Bebrütung nicht nachgewiesen“) entsorgt.

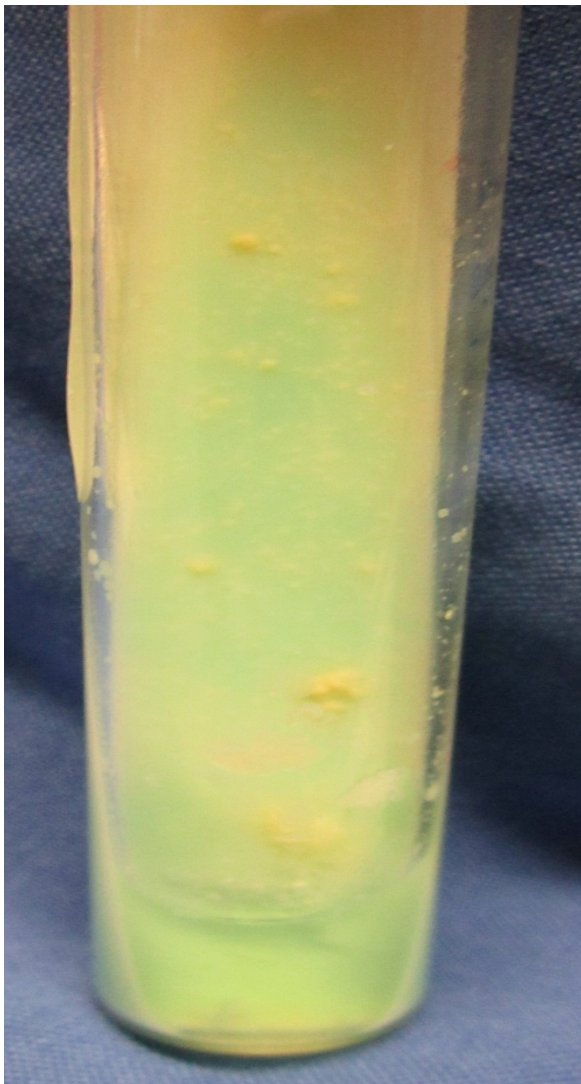


Abbildung 3
M. tuberculosis in Löwenstein-Jensen-Agar

Außerdem wurden die Mykobakterien mittels Gensonden weiter differenziert (nach HAIN LIFESCIENCE, HAIN LIFESCIENCE 2004, HAIN LIFESCIENCE 2009 und HAIN LIFESCIENCE 2012).

2.2.4 Tuberkulin-Hauttest

Bei der Bewertung des Tuberkulin-Hauttests wurde frühestens 72 Stunden nach intrakutaner Injektion des Tuberkulin PPD-RT-23 in die Innenseite des Unterarms die Induration in Richtung der Querachse abgelesen und entsprechend den WHO-Leitlinien (American Thoracic Society 2000_b) als „positiv“ bewertet:

Tabelle 3: Positivitätskriterien für den Tuberkulinhauttest (American Thoracic Society 2000_b)

Induration \geq 5 mm	Induration \geq 10 mm	Induration \geq 15 mm
HIV-positive Patienten Kürzlicher Kontakt mit an Tuberkulose Erkranktem Fibrotische Veränderungen im Röntgenbild, welche mit einer alten Tuberkulose vereinbar sind Organtransplantierte und andere Immunsupprimierte (erhalten das Äquivalent von > 15 mg Prednisolon pro Tag über mindestens einen Monat)	Kürzlicher (<5 Jahre) Aufenthalt in einem Hochprävalenzland i.v.-Drogenabusus Wohnort oder Arbeitsort mit hohem Risiko (Gefängnis, Altersheim, Gesundheitswesen, Einrichtungen für AIDS-Kranke oder Obdachlose) Arbeit in einem mikrobiologischen Labor Klinische Hoch-Risiko-Faktoren: Silikose, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, hämatologische Erkrankungen (Leukämie, Lymphome), andere maligne Erkrankungen (Hirntumor, Lungentumor, etc.), Gewichtsverlust >10%, Gastrektomie, jejunioilealer Bypass	Keine Risikofaktoren für Tuberkulose

2.2.5 QuantiFERON®-TB Gold

Nach Aufbereitung der Proben erfolgte die Analyse mittels QuantiFERON®-TB Gold IT Analysesoftware (Cellestis), wodurch die gemessene Interferon- γ -Menge in IE/ml (Cellestis 2007) gemessen wurde (positiv bei ≥ 35 IU/ml IFN- γ).

Er galt als nicht interpretierbar, wenn die Positiv-Kontrolle abzüglich der Negativ-Kontrolle $< 0,5$ IU/ml war und TB-Antigen minus Negativ-Kontrolle $< 0,35$ IU/ml waren oder die Positiv-Kontrolle abzüglich der Negativ-Kontrolle $< 0,5$ IU/ml und die Differenz zwischen TB-Antigen und Negativ-Kontrolle $< 25\%$ betrug oder die Negativ-Kontrolle $> 8,0$ IU/ml lag (DZK 2007).

3 Ergebnisse

Nachdem alle erhobenen Daten kurz vorgestellt werden, geht es in der vorliegenden Arbeit vor allem darum, vier Fragestellungen zu beantworten:

1.: **Bewertung des Quantiferon-Tests in Relation zum Goldstandard Kultur und zur klinischen Diagnose**

Zuerst einmal sollte der QuantiFERON®-TB Gold-Test (im Folgenden nur Quantiferon-Test) qualitativ evaluiert werden. Dafür galt es, die im Patientenkollektiv gewonnenen Daten des Tests auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Den notwendigen Goldstandard bildete dabei das kulturelle Ergebnis. Sobald eine Kultur positiv auf *Mycobacterium tuberculosis* war, galt die Diagnose „Tuberkulose“ als gesichert.

Außerdem werden in einer zweiten Betrachtung auch andere Kriterien für die Sicherung der Diagnose zugelassen (wie der Nachweis von *M. tuberculosis* mittels PCR, ein positiver Sputum-Ausstrich in Kombination mit einem typischen Röntgenbild, auswärtig vorliegende positive Kulturen).

Das Ergebnis des Quantiferon-Tests ist nun in Relation dazu zu betrachten und positiver prädiktiver Wert sowie negativer prädiktiver Wert lassen sich ausrechnen. Weiterhin kann im beobachteten Kollektiv auf Sensitivität und Spezifität des Tests geschlossen werden.

Zusätzlich soll beurteilt werden, ob der Quantiferon-Test signifikant sensitiver in der Erkennung einer Tuberkulose ist als der THT, die Anreicherung und die Kultur.

2.: **Bewertung des Tuberkulin-Hauttests in Relation zum Goldstandard Kultur und zur klinischen Diagnose**

Im Weiteren, und vor allem in Relation zum Quantiferon-Test, erfolgt die gleiche Evaluation des Tuberkulin-Hauttests, auch hier im Vergleich zum Goldstandard Kultur sowie der klinischen Diagnose. Dabei wird zunächst lediglich beurteilt, ob der Tuberkulin-Hauttest „positiv“ oder „negativ“ ausfiel.

3.: Bewertung der mikroskopischen Anreicherung in Relation zum Goldstandard Kultur und zur klinischen Diagnose:

Schließlich wird die mikroskopische Sputum-Anreicherung in gleicher Weise beurteilt, wobei auch hier nur dichotom zwischen „positiv“ (G1-G10) und „negativ“ unterschieden wird.

4.: Versuch der Korrelation zwischen dem Quantiferon-Test und dem Tuberkulin-Hauttest bzw. der Sputum-Anreicherung:

Schließlich soll untersucht werden, ob es möglich ist, die Testwerte des Quantiferon-Tests in Beziehung zur semiquantitativen Gaffky-Skala oder zum Durchmesser der Induration beim Tuberkulin-Hauttest zu setzen und ob sich eine Korrelation zwischen zwei Messverfahren herstellen lässt.

Insgesamt gilt es zu betonen, dass alle berechneten statistischen Werte lediglich in Bezug auf das untersuchte Kollektiv gelten. Eine generelle Übertragung auf anders geartete Kollektive ist a priori nicht möglich und eine erweiterte Untersuchung dieser Werte im Rahmen anderer Gruppen auch in der vorliegenden Arbeit – bedingt durch den Antrag bei der Ethikkommission – nicht erlaubt.

3.1 Klinische Daten zu den untersuchten Patienten

Das Kollektiv setzte sich wie folgt zusammen:

Von den 112 Fällen wurden 110 verwendet, zwei schieden aufgrund unvollständiger oder doppelter Daten aus. Darunter war ein Patient, der drei Aufenthalte in der Lungenfachklinik hatte und drei Quantiferon-Tests erhielt. Um die statistischen Werte nicht zu verfälschen, werden die Quantiferon-Tests einzeln beurteilt, der Patient selbst jedoch nur einmal gewertet.

64% der Patienten waren Männer, 36% Frauen. 40% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Aufnahme Raucher. 55% der Patienten waren Ausländer, lediglich 8% der Patienten hatten aber eine für Tuberkulose positive Familienanamnese. Jedoch konnten bei 64% der Patienten anamnestisch Risikofaktoren (Auslandsaufenthalte in Hoch-Risikogebieten, Kontakt mit Tuberkulose-Kranken etc.) ermittelt werden.

Die Patienten waren im Mittel 56,5 Jahre alt (Standardabweichung: 20,9), 1,69 m groß (Standardabweichung: 0,1) und 68,8 kg (Standardabweichung 16,7) schwer. Die durchschnittliche Verweildauer in der Lungenfachklinik Immenhausen betrug 54,8 Tage (Standardabweichung: 41,6).

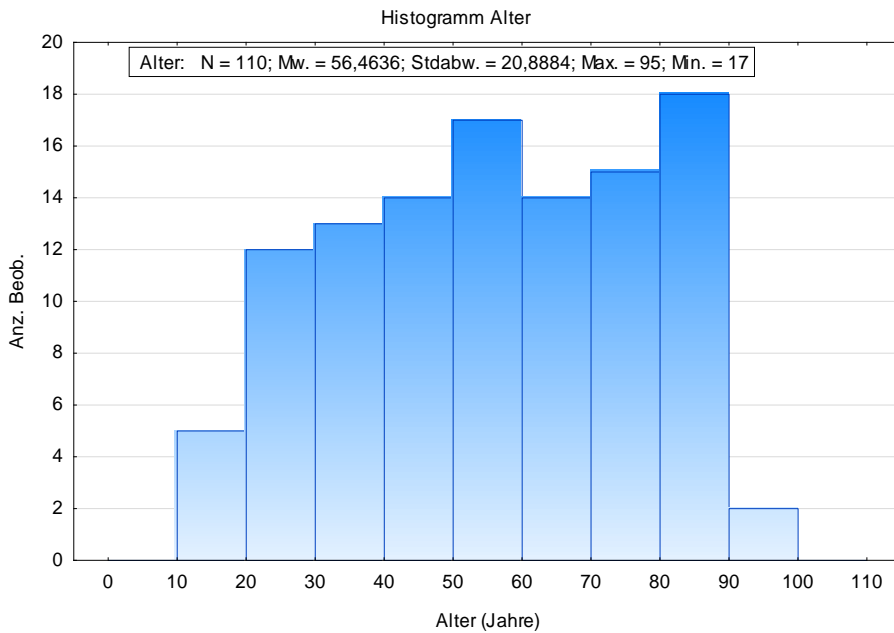


Abbildung 4
Verteilung des Alters

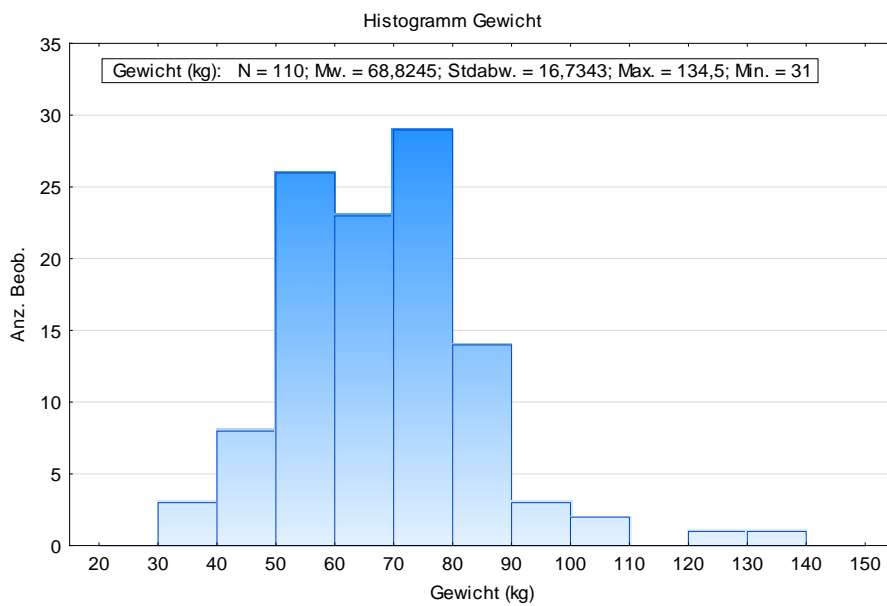


Abbildung 5
Verteilung des Gewichts

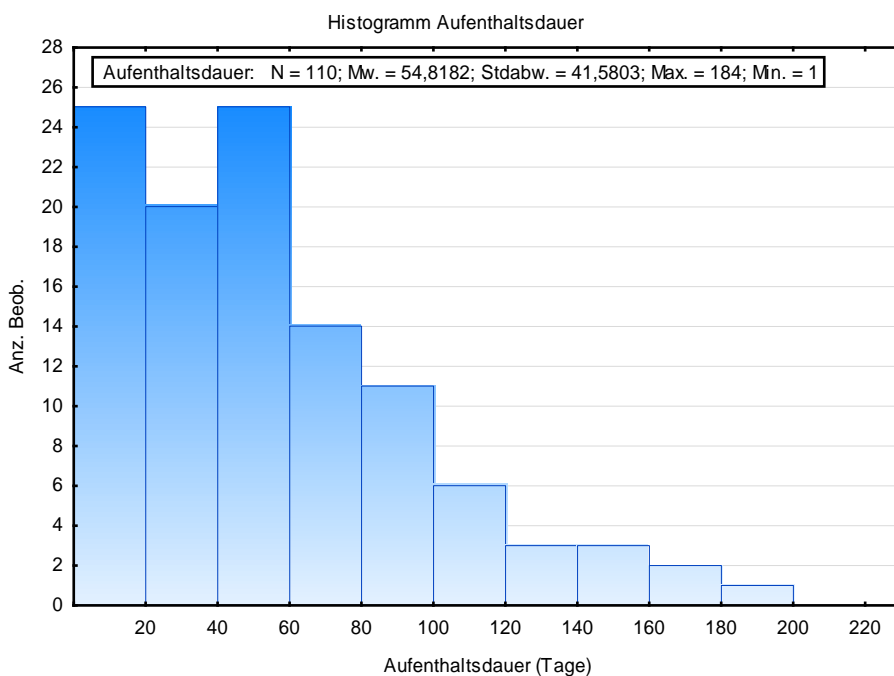


Abbildung 6
Verteilung der Aufenthaltsdauer

Um einen kurzen Überblick zu geben, sollen hier die wichtigsten Parameter zusammenfassend dargestellt werden:

Aufnahmeparameter: Oben bereits erläutert.

Komorbiditäten: HIV1/2-positiv war lediglich einer (0,91%) der 110 untersuchten Fälle, Hep. A-positiv war auch lediglich einer (0,91%), Hep. B-positiv waren 5 Fälle (4,55%), Hep. C-positiv waren zwei (1,82%), 26 Patienten (23,64%) waren Diabetiker, zehn Patienten (9,1%) hatten in ihrem Leben einmal ein Malignom, 30 Patienten (27,27%) hatten eine chronische Lungenerkrankung, wobei davon 23 an COPD, einer an Asthma, zwei an Lungenfibrose, jeweils einer an EAA und OSAS sowie Sarkoidose litten. 25 (22,73%) der Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme immunsuppressive Medikamente ein.

Vegetative Anamnese: Der Appetit war in 18 Fällen (16,36%) vermindert, sonst normal. Die Gewichtsentwicklung war in 44 Fällen (40%) unauffällig, in 48 Fällen (43,64%) war eine Abnahme, in 18 (16,36%) eine Zunahme zu verzeichnen. 44 Patienten (40%) waren Raucher mit durchschnittlich 25,7 Pack-years (Standardabweichung: 21,17). 43 (39,09%) Patienten gaben an, „gelegentlich“ Alkohol zu konsumieren, 47 (42,73%) „nie“ und 20 (18,18%) betrieben Alkohol-Abusus. Drogen haben zwei (1,82%) der Patienten eingenommen.

Allgemeinparameter: Die Größe lag gemittelt bei 1,69 Metern (Standardabweichung: 0,1), das Gewicht bei 68,8 kg (Standardabweichung 16,7), der BMI bei 24,09 (Standardabweichung 5,62). Der Allgemeinzustand war bei 70 der 110 Patienten reduziert (63,64%), Dyspnoe in Ruhe lag in 7 Fällen (6,36%) vor, der Lymphknoten-Status war auch in 7 Fällen (6,36%) pathologisch, d.h. es waren vergrößerte Lymphknoten palpabel.

Labor bei Aufnahme: Der Serum-Harnstoff lag im Mittel bei 31,59 mg/dl (Standardabweichung: 20,26), das Serum-Kreatinin bei 1,50 mg/dl (Standardabweichung: 6,31), die Laktat-Dehydrogenase bei 217,96 U/l (Standardabweichung: 80,40), die Alkalische Phosphatase bei 99,71 U/l (Standardabweichung: 45,01), das Bilirubin im Serum bei 0,66 mg/dl (Standardabweichung 0,61), das nur in 11 Fällen gemessene Procalcitonin lag in 7 Fällen unterhalb des Messbereichs ($<0,05$ ng/ml), in den restlichen 4 Fällen lag der Mittelwert bei 0,52 ng/ml (Standardabweichung: 0,68).

Blutbild bei Aufnahme: Die Leukozyten lagen im Mittel bei $8,45 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ (Standardabweichung: 2,99), die neutrophilen Granulozyten bei 65,04%

(Standardabweichung: 11,85), die Lymphozyten bei 22,34% (Standardabweichung: 9,68), die Monozyten bei 9,7% (Standardabweichung: 3,38), die eosinophilen Granulozyten bei 2,41% (Standardabweichung: 1,84), die basophilen Granulozyten bei 0,5% (Standardabweichung: 0,36), die Erythrozyten bei $4,42 \cdot 10^6/\mu\text{l}$ (Standardabweichung: 0,67), das Hämoglobin bei 12,91 g/dl (Standardabweichung: 1,91), der Hämatokrit bei 38,75% (Standardabweichung: 5,01), das MCV bei 87,83 fl (Standardabweichung: 7,58), das MCH bei 31,83 pg (Standardabweichung: 27,60), die MCHC bei 33,26 g/dl (Standardabweichung: 1,24) und die Thrombozyten bei $311,1 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ (Standardabweichung: 135,78).

Röntgen-Thorax/CT-Thorax: In den angefertigten Röntgen- oder CT-Bildern lagen bei 27 Patienten (24,55%) Kavernen vor, in 61 Fällen (55,45%) fanden sich fibrotische Läsionen, in 45 Fällen (40,91%) waren Lymphknoten-Vergrößerungen nachweisbar. Ein Pleuraerguss fand sich in 20 Fällen (18,18%).

Tuberkulin-Hauttest: Das Ergebnis des in 79 Fällen durchgeführten Tuberkulin-Hauttests war in 47 Fällen (42,73%, bezogen auf alle Fälle) positiv mit einem mittleren Durchmesser von 20,71 mm (Standardabweichung: 6,98), in 32 Fällen (29,09%, bezogen auf alle Fälle) negativ. Bei 31 Patienten (28,18%) wurde kein Tuberkulin-Hauttest durchgeführt.

Anreicherung: In 107 Fällen (97,27%) wurde mikroskopisch Material untersucht. Dabei diente in 92 Fällen (85,98%, bezogen auf alle Anreicherungen) Sputum als Material für die mikroskopische Diagnostik, in 13 Fällen (12,15%) Bronchialsekret und in zwei Fällen (1,87%) Magensaft. Die Anreicherung war in 44 Fällen (41,12%) dauerhaft negativ, in 63 Fällen (58,88%) irgendwann während des Klinikaufenthalts positiv.

Kultur: Eine Kultur wurde in 108 Fällen (98,18%) angelegt, wobei in 66 Fällen (61,11%, bezogen auf alle Fälle mit angelegten Kulturen) Sputum als Material diente, in 29 Fällen (26,85%) Bronchialsekret, in vier Fällen Lymphknotenpunktat (3,7%), in drei Fällen (2,78%) Pleurapunktat, in zwei Fällen (1,85%) Magensaft, in einem Fall (0,93%) Liquor, in einem Fall (0,93%) eine Peritoneal-Probe, in einem Fall (0,93%) ein Abszesspunktat und in einem Fall (0,93%) ein Vaginal-Abstrich.

Das kulturelle Ergebnis war in 76 Fällen (71,03%) positiv, in 31 Fällen (28,97%) negativ.

Spezialdiagnostik: In 87 Fällen (79,09%) konnte ein spezifischer Erreger nachgewiesen werden, in 79 (90,8%, bezogen auf alle Erregernachweise) davon

Mycobacterium tuberculosis, in drei Fällen *M. gordonae* (3,45%), in weiteren drei Fällen (3,45%) *M. intracellulare* und in zwei Fällen (2,3%) *M. bovis*.

Ein Resistogramm lag in 80 Fällen (72,72%) vor und ergab in 70 Fällen (87,5%) keinerlei Resistenzen, in drei Fällen (3,75%) Resistenz nur auf Isoniazid, in zwei Fällen (2,5%) Resistenz nur auf Streptomycin, in weiteren zwei Fällen (2,5%) Resistenz nur auf Pyrazinamid, in einem Fall (1,25%) Resistenz auf Rifampicin, Ethambutol, Moxifloxacin und Amikacin, in einem Fall (1,25%) Resistenz auf Isoniazid, Streptomycin und Protionamid und in einem Fall (1,25%) Resistenz auf Isoniazid und Protionamid.

Per definitionem liegt damit kein Fall von MDR oder XDR vor, da eine gekoppelte Resistenz gegen Isoniazid und Rifampicin nicht vorhanden war.

Bei 71 Fällen (64,55%) wurde mindestens ein Quantiferon-Test durchgeführt, insgesamt waren es 78 Tests (fünf doppelte, eine dreifache Messung). Dabei waren 12 Tests (15,38%) negativ, 66 Tests (84,61%) positiv. Bei den positiven Tests liegt der Mittelwert des Testergebnisses bei 6695,45% (Standardabweichung: 9338,28), nach neuerer Auswertung bei 3,67/>10 (Standardabweichung: 3,43).

Eine Transbronchiale Nadelaspirations-(TBNA) Histologie wurde in 55 Fällen (50%) durchgeführt und ergab in 16 Fällen (29,1%) ein positives Ergebnis, in 39 Fällen (70,91%) ein negatives.

Eine Transbronchiale Nadelaspirations-Kultur wurde in 17 Fällen (15,45%) angelegt und fiel in fünf Fällen (29,41%) positiv, in zwölf (70,58%) negativ aus.

Eine Lungenbiopsie-Histologie wurde in 50 Fällen (45,45%) durchgeführt und fiel in 21 Fällen (42%) positiv, in 29 Fällen (58%) negativ aus.

Eine Lungenbiopsie-Kultur wurde in 25 Fällen (22,73%) angelegt und fiel in fünf Fällen (20%) positiv, in 20 (80%) negativ aus.

Diagnose: Die Diagnose „Tuberkulose“ konnte im vorliegenden Kollektiv von 110 Fällen 95 Mal (86,36%) „gesichert“ werden. Dabei war eine Sicherung auf kulturellem Wege, mittels PCR, eindeutigen Röntgen-/CT-Bild plus Anreicherung oder im Verlauf möglich. Lediglich „auf Verdacht“ behandelt wurden somit 15 Patienten (13,64%).

Therapieerfolg: Nach 2 Monaten waren in der Sputum-Anreicherung 35 Fälle (bei 50 Fällen, die nach 2 Monaten eine Sputum-Anreicherung hatten, entspricht das 70%) negativ, 15 positiv (30%), in der Sputum-Kultur waren 30 Fälle negativ (bei 43 Fällen mit Sputum-Kultur entspricht das 69,77%) und 13 positiv (30,23%).

Nach 4 Monaten waren in der Sputum-Anreicherung 14 Fälle (bei 20 Fällen, die nach 2 Monaten eine Sputum-Anreicherung hatten, entspricht das 70%) negativ, 6 positiv (30%), in der Sputum-Kultur waren 20 Fälle negativ (bei 21 Fällen mit Sputum-Kultur entspricht das 95,24%) und einer positiv (4,76%).

Nach 6 Monaten waren in der Sputum-Anreicherung 4 Fälle (bei 5 Fällen, die nach 2 Monaten eine Sputum-Anreicherung hatten, entspricht das 80%) negativ, einer positiv (20%), in der Sputum-Kultur waren 7 Fälle negativ (bei 7 Fällen mit Sputum-Kultur entspricht das 100%) und keiner positiv (0%).

3.2 Frage 1: Bewertung des Quantiferon-Tests in Relation zum Goldstandard Kultur und zur klinischen Diagnose

Bei 71 der 110 Fälle wurde ein Quantiferon-Test durchgeführt. Durch doppelte Messungen in fünf Fällen und eine Dreifachmessung liegt die Zahl der durchgeführten Tests bei 78. Da es nur einen einzigen Fall gab, bei dem keine Kultur, aber ein Quantiferon-Test vorlag, konnten 77 Tests untersucht werden. Die Mehrfachmessungen aus der Betrachtung auszuschließen würde bedeuten, die unklaren Fälle, oft mit Verdacht auf ein falsch-negatives Testergebnis, zu ignorieren. Dies würde mit einer zu optimistischen Bewertung des Quantiferon-Tests einhergehen, daher bleiben die Mehrfachtests in der Bewertung enthalten.

Nach Auswertung aller 77 Tests ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 4: Auswertung Quantiferon-Test, Relation Kultur

	Kultur	Quantiferon-Test pos.	Quantiferon-Test neg.	Gesamt
Anzahl	pos.	46	6	52
Gesamt-%		59,74%	7,79%	67,53%
Anzahl	neg.	19	6	25
Gesamt-%		24,68%	7,79%	32,47%
Anzahl	Alle	65	12	77
Gesamt-%		84,42%	15,58%	

Daraus lässt sich errechnen:

Positiver prädiktiver Wert: 70,77% (46/65).

Dies bedeutet, dass bei einem positiven Quantiferon-Testergebnis zu 70,77% die Kultur ebenfalls positiv sein wird, also eine gesicherte Tuberkulose vorliegt.

Negativer prädiktiver Wert: 50% (6/12).

Bei einem negativen Quantiferon-Testergebnis wird also in 50% der Fälle auch die Kultur negativ sein.

Weiterhin ergeben sich daraus:

Sensitivität: 88,46% (46/52).

Bei Vorliegen einer Tuberkulose zeigt in 88,46% (95%-KI: 79,78%-97,15%) der Fälle der Quantiferon-Test ein positives Ergebnis.

Spezifität: 24% (6/25).

Bei (kulturell) gesunden Patienten zeigt der Quantiferon-Test in lediglich 24% (95%-KI: 7,26%-40,74%) der Fälle auch ein negatives Ergebnis.

Es bleibt anzumerken, dass die Fallzahl von nur 25 Patienten, die kulturell negativ blieben, sehr gering ist.

Diese Zahlen ergeben sich, wenn als Referenz der Goldstandard Kultur verwendet wird. Berücksichtigt man hingegen, dass der Nachweis von *Mycobacterium tuberculosis* auch mittels PCR möglich ist und der Verlauf einer antituberkulösen Therapie ebenso Aufschluss geben kann sowie eine positive Sputum-Anreicherung Mykobakterien nachweisen kann, ergibt sich ein verändertes Bild, welches dem klinischen Alltag eher entspricht, da schließlich in allen 112 Fällen eine antituberkulöse Therapie durchgeführt wurde (entsprechend der codierten Diagnose).

Dann können 78 Fälle untersucht werden, da die Diagnose „Tuberkulose“ entweder auf oben genannte Arten „gesichert“ (und entsprechend codiert) wurde oder aber eine „Behandlung auf Verdacht“ erfolgte.

Führt man die gleiche Analyse unter diesem, in der klinischen Praxis verwendeten, Maßstab durch, ergibt sich:

Tabelle 5: Auswertung Quantiferon-Test, Relation Diagnose

	Diagnose	Quantiferon-Test pos.	Quantiferon-Test neg.	Gesamt
Anzahl	Gesichert	56	7	63
Gesamt-%		71,8%	9,0%	80,8%
Anzahl	behandelt auf Verdacht	10	5	15
Gesamt-%		12,8%	6,4%	19,2%
Anzahl	Alle	66	12	78
Gesamt-%		84,6%	15,4%	

Daraus lässt sich errechnen:

Positiver prädiktiver Wert: 84,8% (56/66).

Bei einem positiven Quantiferon-Testergebnis liegt also zu 84,8% (95%-KI: 76,2%-93,5%) später die „gesichert[e]“ Diagnose „Tuberkulose“ vor.

Negativer prädiktiver Wert: 41,7% (5/12).

Das bedeutet, dass bei einem negativen Quantiferon-Testergebnis in 41,7% (95%-KI: 13,8%-69,6%) der Fälle die Behandlung nur „auf Verdacht“ erfolgt, da die Tuberkulose auf keine Art gesichert werden kann.

Weiterhin ergeben sich daraus:

Sensitivität: 88,9% (56/63).

Bei Vorliegen einer gesicherten Diagnose lieferte in 88,9% (95%-KI: 81,1%-96,7%) der Fälle der Quantiferon-Test ein positives Ergebnis.

Spezifität: 33,3% (5/15).

Bei Patienten, bei denen die Diagnose nicht gesichert werden kann, zeigte der Quantiferon-Test in lediglich 33,3% (95%-KI: 9,5%-57,2%) der Fälle auch ein negatives Ergebnis.

Quantiferon-Test: Es ergibt sich somit für die klinisch gesicherten Tuberkulose-Fälle:

Positiver prädiktiver Wert: 84,8% (56/66)

Negativer prädiktiver Wert: 41,7% (5/12)

Sensitivität: 88,9% (56/63)

Spezifität: 33,3% (5/15)

Von Interesse war die Frage, ob der Quantiferon-Test sensitiver als der THT war, d.h. ob sich die Sensitivitäten der beiden Tests signifikant unterschieden.

Dies lässt sich durch eine Vierfeldertafel beurteilen, die alle Patienten umfasst, welche beide Tests erhielten und deren Diagnose „gesichert“ war (N=52):

Tabelle 6: Sensitivität Quantiferon vs. THT

	Quantiferon (Anzahl Patienten)	THT (Anzahl Patienten)
Korrekt (richtig positiv)	46	31
Falsch (falsch negativ)	6	21
Sensitivität	88,5%	59,6%

Wenn man von der Nullhypothese ausgeht, dass sich beide Testverfahren in ihrer Sensitivität nicht unterscheiden, lässt sich anhand des χ^2 -Tests die Prüfgröße $T=11,26$ errechnen, welche größer ist als der Vergleichswert der χ^2 -Verteilung (für 1 Freiheitsgrad und 95%-Quantil: 3,84), sodass von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Tests ausgegangen werden kann, die Nullhypothese also verworfen wird. Der p-Wert ist zudem hoch signifikant mit 0,0008 (***), er liegt unter dem 5%-Niveau, bestätigt also den signifikanten Unterschied (die Yates-Korrektur für kleine Stichproben kann bei N=52 entfallen).

Das bedeutet, dass die Sensitivität des Quantiferon-Tests signifikant größer ist als die des THT.

Um die Frage zu beantworten, ob der Quantiferon-Test auch spezifischer ist als der THT, sind in vorliegender Arbeit die „gesunden“ zu gering bemessen, da nur in 15 Fällen eine „Behandlung auf Verdacht“ erfolgte.

Es schließt sich die Frage an, ob der Quantiferon-Test sensitiver als die Anreicherung war, d.h. ob sich die Sensitivitäten der beiden Tests signifikant unterschieden.

Dies lässt sich durch eine Vierfeldertafel beurteilen, die alle Patienten umfasst, welche beide Tests erhalten haben und deren Diagnose „gesichert“ war (N=62):

Tabelle 7: Sensitivität Quantiferon vs. Anreicherung

	Quantiferon (Anzahl Patienten)	Anreicherung (Anzahl Patienten)
Korrekt	56	22
Falsch	6	40
Sensitivität	90,3%	35,5%

Wenn man von der Nullhypothese ausgeht, dass sich beide Testverfahren in ihrer Sensitivität nicht unterscheiden, lässt sich anhand des X^2 -Tests die Prüfgröße $T=39,95$ errechnen, welche größer ist als der Vergleichswert der X^2 -Verteilung (für 1 Freiheitsgrad und 95%-Quantil: 3,84), sodass von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Tests ausgegangen werden kann, die Nullhypothese also abgelehnt wird. Der p-Wert liegt zudem bei $<0,0001$ (***) und damit unter dem 5%-Niveau, es liegt also ein hoch signifikanter Unterschied vor (nach Yates-Korrektur ändert sich das T auf 37,64; der p-Wert bleibt $<0,0001$).

Das bedeutet, dass der Quantiferon-Test signifikant sensitiver ist als die Anreicherung.

Es schließt sich die Frage an, ob der Quantiferon-Test sensitiver als die Kultur war, d.h. ob sich die Sensitivitäten der beiden Tests signifikant unterscheiden.

Dies lässt sich durch eine Vierfeldertafel beurteilen, die alle Patienten umfasst, welche beide Tests erhalten haben und deren Diagnose „gesichert“ war (N=63):

Tabelle 8: Sensitivität Quantiferon vs. Anreicherung

	Quantiferon (Anzahl Patienten)	Kultur (Anzahl Patienten)
Korrekt	56	50
Falsch	7	13
Sensitivität	88,9%	79,4%

Wenn man von der Nullhypothese ausgeht, dass sich beide Testverfahren in ihrer Sensitivität nicht unterscheiden, lässt sich anhand des X^2 -Tests die Prüfgröße $T=2,14$ errechnen, welche kleiner ist als der Vergleichswert der X^2 -Verteilung (für 1 Freiheitsgrad und 95%-Quantil: 3,84), sodass von einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Tests nicht ausgegangen werden kann, die Nullhypothese also beibehalten wird. Der p-Wert liegt zudem mit 0,1435 über dem

5%-Niveau (die Yates-Korrektur für kleine Stichproben kann bei N=63 entfallen), es liegt also kein signifikanter Unterschied bezüglich der Sensitivität zwischen kulturellem und Quantiferon-Ergebnis vor.

3.3 Frage 2: Bewertung des Tuberkulin-Hauttests in Relation zum Goldstandard Kultur und zur klinischen Diagnose.

Bei 79 der 112 Fälle wurde ein Tuberkulin-Hauttest durchgeführt. Es gab dabei nur einen Fall, bei dem zwar ein Tuberkulin-Hauttest (im Folgenden: THT), nicht aber eine Kultur vorlag, sodass insgesamt 78 Fälle betrachtet werden können.

Tabelle 9 Auswertung Tuberkulin-Hauttest, Relation Kultur

	Kultur	THT Pos.	THT Neg.	Gesamt
Anzahl	Pos.	36	20	56
Gesamt-%		46,2%	25,6%	71,8%
Anzahl	Neg.	10	12	22
Gesamt-%		12,8%	15,4%	28,2%
Anzahl	Alle	46	32	78
Gesamt-%		59,%	41%	

Daraus lässt sich errechnen:

Positiver prädiktiver Wert: 78,3% (36/46).

Bei einem positiven THT wird also in 78,3% der Fälle die Kultur ebenfalls positiv sein.

Negativer prädiktiver Wert: 37,5% (12/32).

Bei einem negativen THT wird also in 37,5% der Fälle auch die Kultur negativ sein.

Weiterhin ergeben sich daraus:

Sensitivität: 64,3% (36/56).

Bei Vorliegen einer Tuberkulose liefert in 64,3% (95%-KI: 51,7%-76,8%) der Fälle der THT ein positives Ergebnis.

Spezifität: 54,6% (12/22).

Bei gesunden Patienten zeigt der THT in 54,6% (95%-KI: 33,7%-75,4%) der Fälle auch ein negatives Ergebnis.

Wie auch schon oben angemerkt, lässt sich die Diagnose „Tuberkulose“ neben der Kultur auch mittels anderer Verfahren nachweisen. Daher sollte man auch den THT

in diesem Kontext evaluieren. Da alle Fälle entweder eine „gesichert[e]“ Diagnose hatten oder aber „auf Verdacht“ behandelt wurde, liegen nun 79 Fälle vor. Es ergibt sich ein abweichendes Bild:

Tabelle 10: Auswertung THT, Relation Diagnose

	Diagnose	THT Pos.	THT Neg.	Gesamt
Anzahl	Gesichert	43	27	70
Gesamt-%		54,4%	34,2%	88,6%
Anzahl	Behandelt auf Verdacht	4	5	9
Gesamt-%		5%	6,3%	11,4%
Anzahl	Alle	47	32	79
Gesamt-%		59,5%	40,5%	

Daraus lässt sich errechnen:

Positiver prädiktiver Wert: 91,5% (43/47).

Bei einem positiven THT liegt in 91,5% der Fälle später eine gesicherte Diagnose vor.

Negativer prädiktiver Wert: 15,6% (5/32).

Bei einem negativen THT erfolgt in lediglich 15,6% der Fälle die Behandlung nur „auf Verdacht“, da die Tuberkulose auf keine Art gesichert werden kann.

Weiterhin ergeben sich daraus:

Sensitivität: 61,4% (43/70).

Bei Vorliegen einer gesicherten Diagnose lieferte der THT in 61,4% (95%-KI: 50%-72,8%) der Fälle ein positives Ergebnis.

Spezifität: 55,56% (5/9).

Bei Patienten, deren Diagnose „Tuberkulose“ nicht gesichert werden konnte, zeigte der THT in 55,6% (95%-KI: 23,1%-88 %) der Fälle auch ein negatives Ergebnis.

THT: Es ergibt sich somit für die klinisch gesicherten Tuberkulose-Fälle:

Positiver prädiktiver Wert: 91,5% (43/47)

Negativer prädiktiver Wert: 15,6% (5/32)

Sensitivität: 61,4% (43/70)

Spezifität: 55,6% (5/9)

3.4 Frage 3: Bewertung der mikroskopischen Anreicherung in Relation zum Goldstandard Kultur und zur klinischen Diagnose.

Bei 107 der 112 Fälle wurde eine mikroskopische Begutachtung (im Folgenden „Anreicherung“) von Sputum (in 92 Fällen), Bronchialsekret (in 13 Fällen) oder Magensaft (in 2 Fällen) durchgeführt, in zwei Fällen lag zwar eine Anreicherung, nicht jedoch eine Kultur vor, sodass 105 Fälle untersucht werden können.

Da weitaus mehr als nur eine Anreicherung pro Fall vorgenommen wurde, wurden nur die – falls vorhanden – positiven Anreicherungen gezählt. Eine negative Anreicherung bedeutet also, dass alle mikroskopischen Untersuchungen jedweder Art negativ ausfielen, eine positive Anreicherung, dass unter allen mikroskopischen Untersuchungen mindestens eine positiv war. Das bedeutet, dass der Test im Folgenden eher zu gut bewertet wird.

Tabelle 11 Auswertung Anreicherung, Relation Kultur

	Kultur	Anreicherung pos.	Anreicherung neg.	Gesamt
Anzahl	Pos.	39	36	75
Gesamt-%		37,1%	34,3%	71,4%
Anzahl	Neg.	5	25	30
Gesamt-%		4,8%	23,8%	28,6%
Anzahl	Alle	44	61	105
Gesamt-%		41,9%	58,1%	

Daraus lässt sich errechnen:

Positiver prädiktiver Wert: 88,6% (39/44).

Bei einer positiven Anreicherung wird zu 88,6% die Kultur ebenfalls positiv sein.

Negativer prädiktiver Wert: 41% (25/61).

Bei einer negativen Anreicherung wird in 41% der Fälle auch die Kultur negativ sein.

Weiterhin ergeben sich daraus:

Sensitivität: 52% (39/75).

Bei Vorliegen einer Tuberkulose liefert die Anreicherung in 52% (95%-KI: 40,7%-63,3%) der Fälle irgendwann ein positives Ergebnis.

Spezifität: 83,3% (25/30).

Bei gesunden Patienten wird die Anreicherung in 83,3% (95%-KI: 70%-96,7%) der Fälle auch immer ein negatives Ergebnis zeigen.

Wie oben wird auch die Anreicherung nochmals in breiterem, klinisch relevantem Kontext evaluiert. Da alle Fälle entweder eine „gesicherte“ Diagnose hatten oder aber „auf Verdacht“ behandelt wurde, liegen nun 107 Fälle vor. Es ergibt sich auch hier ein abweichendes Bild:

Tabelle 12: Auswertung Anreicherung, Relation Diagnose

	Diagnose	Anreicherung pos.	Anreicherung neg.	Gesamt
Anzahl	Gesichert	42	52	94
Gesamt-%		39,3%	48,6%	87,9%
Anzahl	behandelt auf Verdacht	2	11	13
Gesamt-%		1,9%	10,3%	12,2%
Anzahl	Alle	44	63	107
Gesamt-%		41,1%	58,9%	

Daraus lässt sich errechnen:

Positiver prädiktiver Wert: 95,5% (42/44).

Bei einer positiven Anreicherung liegt zu 95,5% (95%-KI: 89,3%-100%) später eine gesicherte Diagnose vor.

Negativer prädiktiver Wert: 17,5% (11/63).

Bei einer dauerhaft negativen Anreicherung erfolgt in lediglich 17,5% (95%-KI: 8,1%-26,8%) der Fälle die Behandlung nur „auf Verdacht“, da die Tuberkulose auf keine Art gesichert werden kann.

Weiterhin ergeben sich daraus:

Sensitivität: 44,7% (42/94).

Bei Vorliegen einer gesicherten Diagnose liefert in 44,7% (95%-KI: 34,6%-54,7%) der Fälle die Anreicherung irgendwann ein positives Ergebnis.

Spezifität: 84,6% (11/13).

Bei Patienten, bei denen die Diagnose nicht gesichert werden kann, zeigt die Anreicherung in 84,6% (95%-KI: 65%-100%) der Fälle auch dauerhaft ein negatives Ergebnis.

Anreicherung: Es ergibt sich somit für die klinisch gesicherten Tuberkulose-Fälle:

Positiver prädiktiver Wert: 95,5% (42/44)

Negativer prädiktiver Wert: 17,5% (11/63)

Sensitivität: 44,7% (42/91)

Spezifität: 84,6% (11/13)

3.5 Frage 4: Versuch der Korrelation zwischen dem Quantiferon-Test und dem Tuberkulin-Hauttest bzw. der Sputum-Anreicherung

Bei drei vorliegenden Testverfahren, die oben näher untersucht wurden, stellt sich die Frage, inwieweit sie untereinander kohärent sind, ob sich also aus dem THT auf das quantitative Quantiferon-Ergebnis schließen lässt oder umgekehrt, oder ob die Gaffky-Skala (also das Ergebnis der mikroskopischen Auswertung der Sputum-Anreicherung) mit dem Quantiferon-Test korreliert. Dabei stellte es im vorliegenden Fall ein Problem dar, dass die Ergebnisse des quantitativen Quantiferon-Tests in 33 Fällen prozentual, in 29 Fällen mittels neuer Schreibweise ($X/ > 10$) ausgegeben wurden, die nicht ohne Weiteres ineinander umwandelbar waren. Es bedurfte hierzu einer speziellen mathematischen Umwandlung, welche durchgeführt werden konnte.

Gaffky-Skala und Quantiferon-Test (prozentual)

Es liegen in 62 Fällen sowohl ein prozentuales Quantiferon-Testergebnis als auch ein Anreicherungs-Ergebnis vor.

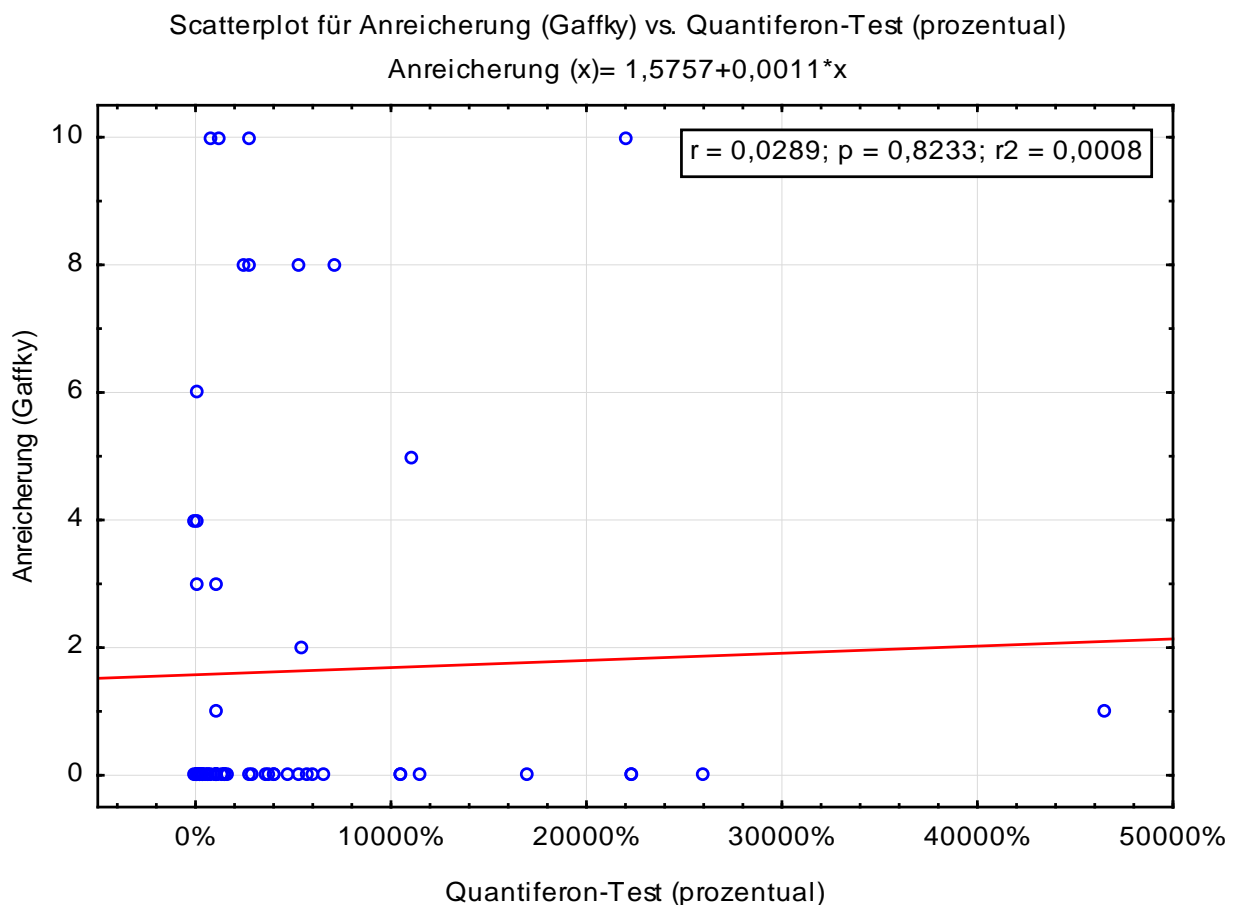


Abbildung 7

Scatterplot Anreicherung vs. Quantiferon-Test (prozentual)

Wie man sieht, bleibt der Korrelationskoeffizient mit 0,0289 sehr gering, das lineare Bestimmtheitsmaß r^2 liegt bei 0,0008, $p=0,8233$ ($n=62$).

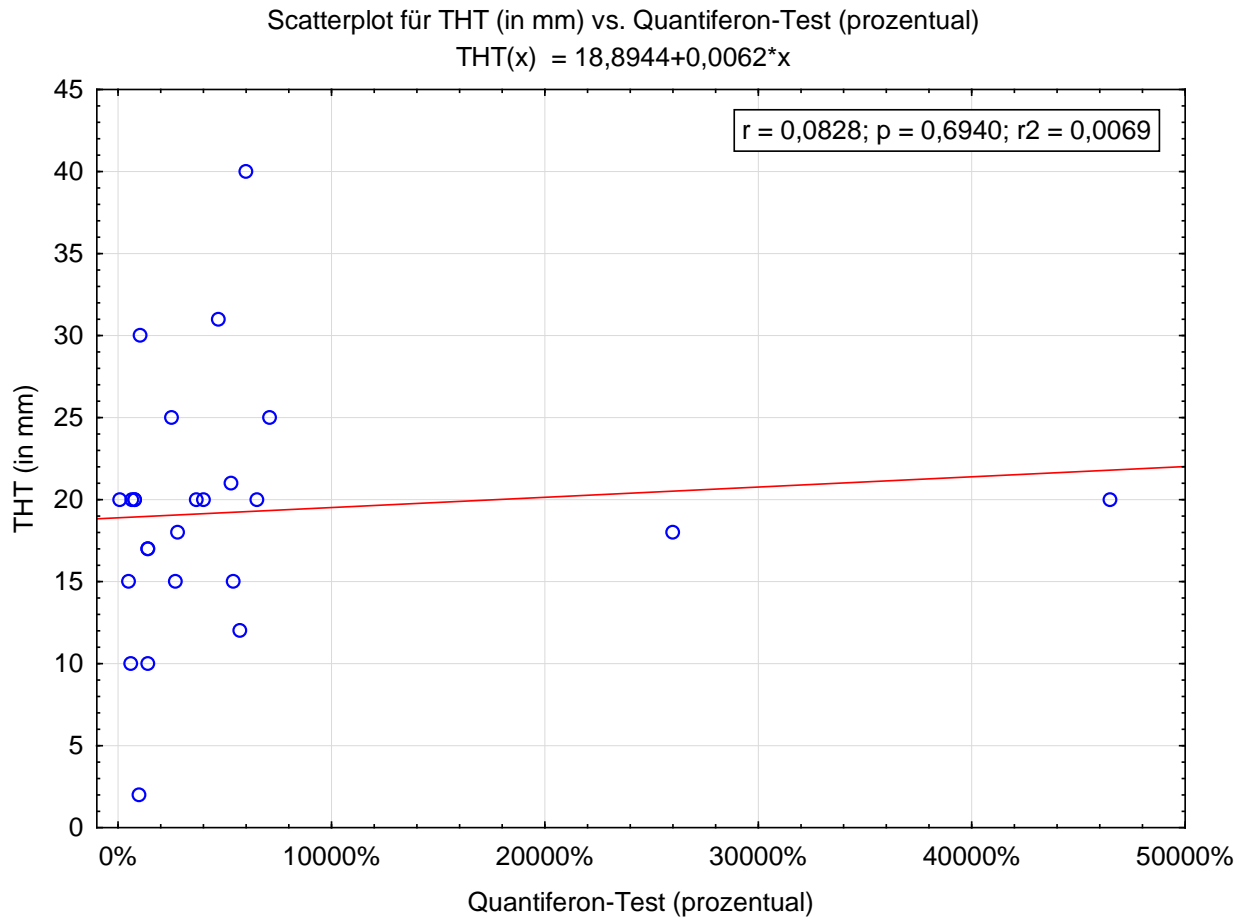
Wenn man sich an die Regel hält, dass eine lineare Regression nur bei einem $|r| > 0,7$ sinnvoll ist (da das r^2 dann $>0,5$ liegt und somit mehr als 50% der Varianz von „Anreicherung [Gaffky]“ erklärt), kann hier kein statistischer Zusammenhang zwischen prozentualem Quantiferon-Testergebnis und Gaffky-Skala bewiesen werden.

Zudem ist das Ergebnis auf dem 5-%-Niveau nicht signifikant ($p>0,05$).

Der Versuch, den oberen „Ausreißer“ mittels Dixon's Q-Test zu eliminieren ($Q=44$ bei $N=62$), würde das Ergebnis nur geringfügig verändern ($p=0,6397$).

THT und Quantiferon-Test (prozentual)

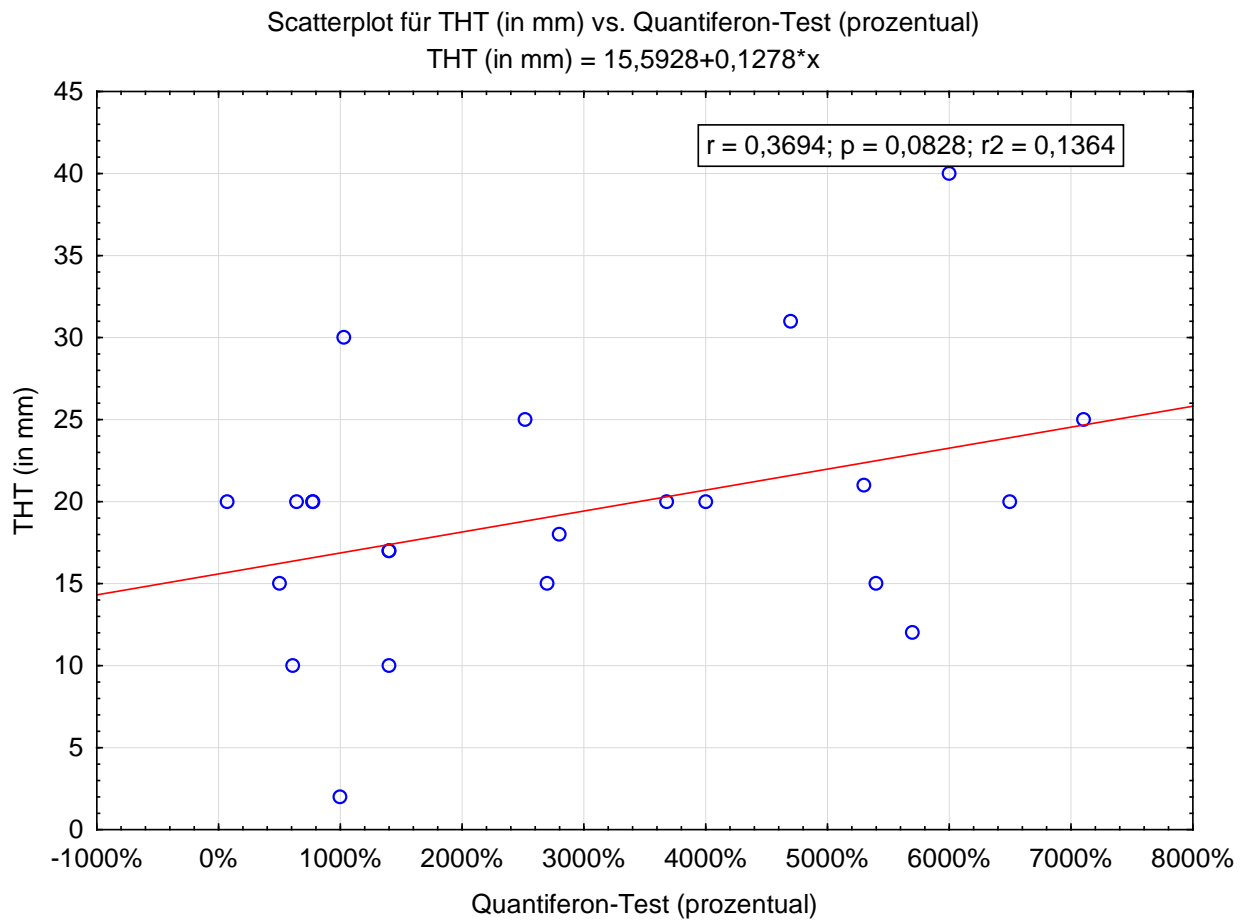
Es liegen in 25 Fällen sowohl quantitatives THT-Ergebnis als auch prozentuales Ergebnis des Quantiferon-Tests vor. Daraus ergibt sich:

**Abbildung 8****Scatterplot THT (in mm) vs. Quantiferon-Test (prozentual)**

Der Korrelationskoeffizient r liegt bei 0,0828 und damit sehr niedrig, das lineare Bestimmtheitsmaß r^2 liegt bei 0,0069, $p=0,6940$ ($N=25$).

Wenn man sich an die Regel hält, dass eine lineare Regression nur bei einem $|r| > 0,7$ sinnvoll ist (da das r^2 dann $>0,5$ liegt und somit mehr als 50% der Varianz von „THT (in mm)“ erklärt), kann hier kein statistischer Zusammenhang zwischen quantitativem (prozentualen) Quantiferon-Testergebnis und THT-Ergebnis bewiesen werden. Auch der p -Wert liegt mit 0,6940 deutlich über 0,05, sodass das Ergebnis auf dem 5%-Niveau nicht signifikant ist.

Es fällt jedoch auf, dass die beiden „oberen“ Ausreißer das Ergebnis maßgeblich beeinflussen. Mittels Dixon's Q-Test ist es möglich, zu berechnen, dass der oberste Wert bei einem Signifikanzniveau von 99% ein Ausreißer ist, also aus der Berechnung entfernt werden kann ($Q=0,44 > 0,364$ bei $N=25$ und $\alpha=0,01$). Der zweite „Ausreißer“ lässt sich ebenso entfernen, hier mit einem Signifikanzniveau von 99,9% ($Q=0,73 > 0,455$ bei $N=24$ und $\alpha=0,001$). Es ergibt sich das nachfolgende Bild:

**Abbildung 9**

Scatterplot THT (in mm) vs. Quantiferon-Test (prozentual)

Der Korrelationskoeffizient r liegt bei 0,3694 das lineare Bestimmtheitsmaß r^2 liegt bei 0,1364, $p=0,0828$ ($N=23$).

Der p -Wert zeigt lediglich an, dass auf dem 5%-Niveau kein statistischer Zusammenhang zwischen THT und prozentuaem Ergebnis des Quantiferon-Tests angenommen werden kann, auf einem 10%-Niveau hingegen wäre dies möglich.

THT und Gaffky-Skala

In 16 Fällen liegen THT und Anreicherung (Gaffky-Skala) gemeinsam vor. Daraus ergibt sich:

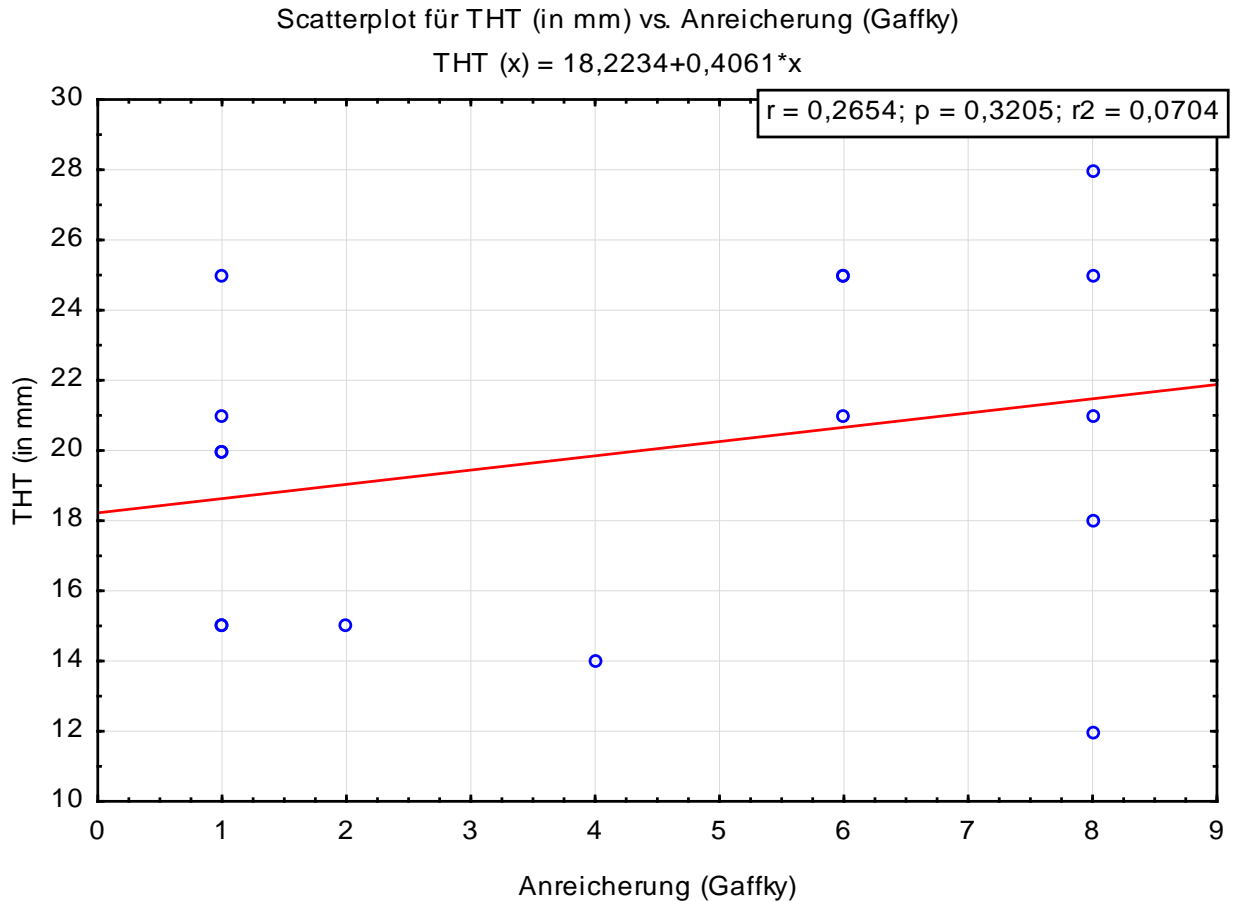


Abbildung 10
Scatterplot Anreicherung vs. THT (in mm)

Der Korrelationskoeffizient r liegt bei 0,2654, also niedrig, das lineare Bestimmtheitsmaß r^2 liegt bei 0,0704, $p=0,3205$ ($N=16$).

Wenn man sich auch hier an die Regel hält, dass eine lineare Regression nur bei einem $|r| > 0,7$ sinnvoll ist (da das r^2 dann $> 0,5$ liegt und somit mehr als 50% der Varianz von „THT [in mm]“ erklärt), kann hier kein statistischer Zusammenhang zwischen THT (in mm) und Gaffky-Skala bewiesen werden. Der p -Wert liegt bei 0,3205 und damit über dem 5%-Niveau, sodass auch dieses Ergebnis nicht signifikant ist.

Es lässt sich also festhalten, dass es lediglich in einem Fall beinahe gelang, die Werte des Quantiferon-Tests in linearen Zusammenhang zum Ergebnis des THT (in mm) zu bringen. Der Versuch, einen linearen Zusammenhang zwischen Anreicherungs-Ergebnis (nach Gaffky-Skala) und Ergebnis des THT (in mm) herzustellen, blieb erfolglos.

3.6 Falsch-negative Quantiferon-Testergebnisse

In der vorliegenden Arbeit war der Quantiferon-Test in sechs Fällen falsch-negativ. Eine erste Betrachtung ergibt folgende Tabelle:

Tabelle 13: Auswertung Falsch-Negative

	Falsch-Negative (N=6)	Kollektiv (N=104)	p-Wert
Alter (in Jahren)	68,83 ($\pm 19,2$)	55,64 ($\pm 20,59$)	0,0868
Aufenthaltsdauer (in Tagen)	43,33 ($\pm 25,07$)	55,48 ($\pm 42,12$)	0,4891
Eigenanamnese positiv	33,33%	68,32%	0,0781
Ausländer	33,33%	57,69%	0,2421
Diabetes mellitus	33,33%	23,08%	0,5653
Immunsuppression	33,33%	22,12%	0,5238
BMI (kg/m ²)	23,41 ($\pm 4,85$)	24,02 ($\pm 5,71$)	0,7457
WBC ($\cdot 10^3/\mu\text{l}$)	11,16 ($\pm 1,92$)	8,32 ($\pm 2,99$)	0,0219 (*)
Lymphozyten ($\cdot 10^3/\mu\text{l}$)	1,52 ($\pm 0,22$)	1,73 ($\pm 0,71$)	0,4662

Lediglich die Leukozyten sind im Kollektiv signifikant geringer als bei den falsch-negativen Quantiferon-Test-Patienten.

Allerdings muss hinzugefügt werden, dass in einem der sechs Fälle am Tag nach dem Quantiferon-Test ein Exitus letalis erfolgte, in einem weiteren Fall zwei nachfolgende Quantiferon-Tests positiv ausfielen.

Dennoch können statistisch signifikante Gründe für die falsch-negativen Resultate anhand der vorliegenden Daten nicht gefunden werden, was an der geringen Fallzahl falsch-negativer Testergebnisse (N=6) liegen könnte.

Bei den falsch-negativen Quantiferon-Ergebnissen variierten die Testwerte von 0,028-0,207 IU/ml bei einem Mittel von 0,095 IU/ml, was die Frage aufwirft, inwiefern ein anderer Cut-Off, wie er auch vereinzelt gefordert wird (Vesenbeckh et al. 2012, Davidow 2009), die falsch-negativen Testergebnisse minimiert hätte. Dies vor allem aufgrund der Tatsache, dass kein einziger falsch-negativer Wert bei 0 IU/ml lag.

Daher bedarf es einer eingehenderen Untersuchung der sechs Fälle, weshalb diese einer nochmaligen, individuellen Analyse unterzogen wurden.

Fall 1 (Alter: 82 Jahre, BMI: 23,7 kg/m²):

Dieser Patient (offene Lungentuberkulose) verstarb am 22.11.2010 an plötzlichem Herztod (Arterieller Hypertonus, Aortenklappenvitium, COPD Gold III). Die letzte Blutuntersuchung vor seinem Tod, welche am selben Tag wie der negative Quantiferon-Test (44,35%, Mitogenkontrolle normwertig) durchgeführt wurde, ergab lediglich 1250 Lymphozyten/ μ l (12,8%), sodass dies auf eine mögliche Beeinträchtigung des Tests hindeutet. Auch signalisiert das CRP von 34,5 mg/l (Norm: 0-10 mg/l) ein Infektgeschehen. Zudem hat der Patient bis zum 16.11.2010 50 mg Prednison einmal täglich erhalten, was die Immunsuppression erklären könnte.

Vom 22.09.2010 liegt auswärtig eine positive Sputumkultur, in der *Mycobacterium tuberculosis* (nicht INH- oder RMP-resistent) nach sieben Wochen angezüchtet werden konnte, vor, wenngleich zuvor mikroskopisch kein Nachweis säurefester Stäbchen gelang. Auch eine Bronchialsekret-Kultur vom 22.11.2010 bleibt nach acht Wochen ohne Nachweis säurefester Stäbchen.

Zusammenfassend liegt bei diesem Patienten die wahrscheinlichste Ursache des falsch-negativen Quantiferon-Testergebnisses in dem immunsupprimierten Status, welcher durch die Medikation sowie infektexazerbierte COPD (oder die unklare mediastinale Raumforderung bei Verdacht auf Bronchialkarzinom, DD Lymphom) bedingt sein könnte.

Fall 2 (Alter: 62 Jahre, BMI: 22,5 kg/m²):

Beim zweiten Fall (tuberkulöse Pleuritis) handelt es sich um einen Patienten, welcher drei Mal einen Quantiferon-Test erhielt, zweimal am 20.4.2011 (positiv mit 780%/negativ mit 73%, Mitogenkontrolle gering) und einmal am 05.05.2011 (positiv mit 3682%).

Da das falsch-negative Testergebnis auf denselben Tag wie ein korrekt positives fällt, ist eine komplett immunkompromittierende Situation, auch aufgrund des unauffälligen Labors desselben Tages, auszuschließen. Allerdings hat der Patient über Jahre bei bestehender rheumatoider Arthritis eine Methotrexat-Therapie erhalten, was zumindest eine partielle Immunsuppression möglich machen würde.

Die weitere Diagnostik ergab einen mit 2 cm Durchmesser positiven Mendel-Mantoux-Test. Mikroskopisch war das Sputum an fünf auseinanderliegenden Tagen

wie der Pleuraerguss negativ, allerdings konnte im Pleurapunktat (vom 20.04.2011) *Mycobacterium bovis* (natürliche Resistenz gegen Pyrazinamid) nachgewiesen werden. Eine Probe-Exzision von Zwerchfell und Pleura ergab den Nachweis von Epitheloidzellgranulomen.

Die somit diagnostizierte tuberkulöse Pleuritis stellt bei *M. bovis* als Erreger einen Sonderfall dar. Da am selben Tag zweimal ein Quantiferon-Test abgenommen wurde, liegt der Schluss nahe, dass es sich dabei um einen individuellen Abnahmefehler handelt, was auch die niedrige Mitogenkontrolle nahelegt.

Fall 3 (Alter: 81 Jahre, BMI: 20,7 kg/m²):

Es handelt sich um eine offene Lungentuberkulose, wobei in der Kultur mittels PCR *Mycobacterium tuberculosis*-DNA am 24.08.2011 nachgewiesen werden konnte (sensibel auf INH und RMP). Der Tuberkulin-Hauttest blieb negativ, der Quantiferon-Test vom 26.08.2011 mit 97% knapp negativ (Mitogenkontrolle normwertig), obwohl die Laborwerte desselben Tages nicht auf eine Immunsuppression hindeuten. Das PCR-Ergebnis wird durch die Sputummikroskopie (Gaffky 2, Gaffky 3) und eine Probe-Exzision (Nachweis einzelner, nicht-verkäsender Epitheloidzellgranulome im linken Oberlappen) untermauert. Es lassen sich in der weiteren Krankengeschichte keinerlei Hinweise darauf finden, warum der Quantiferon-Test negativ blieb.

Fall 4 (Alter: 29 Jahre, BMI: 18,3 kg/m²):

Die offene Lungentuberkulose durch *M. tuberculosis* (sensibel auf alle Erstrangmedikamente) wurde mikroskopisch (Gaffky 4, Gaffky 5), kulturell (am 04.07.2011) und mittels Biopsie aus dem rechten Oberlappen (Riesenzellen vom Langhans-Typ, epitheloidzelliges Granulom) verifiziert.

Dennoch blieb der Quantiferon-Test vom 07.07.2011 mit -11,46% deutlich negativ (Mitogenkontrolle normwertig). Die Laborwerte zeigen normwertige Lymphozyten zum Testzeitpunkt, die weitere Krankengeschichte imponiert unauffällig, somit lässt sich auch in diesem Fall keine Erklärung für den falsch-negativen Quantiferon-Test finden.

Fall 5 (Alter: 76 Jahre, BMI: 32,5 kg/m²):

Bei diesem Kasus (Lungentuberkulose) blieben alle Sputum-Proben sowohl mikroskopisch als auch kulturell negativ mit Ausnahme zweier auswärtig positiver Bronchialsekret-Kulturen vom 16.11.2010 und 14.01.2011, welche *M. tuberculosis* (sensibel auf alle Erstrangmedikamente) nachwiesen.

Der Quantiferon-Test vom 25.01.2011 war mit 18,41% (Mitogenkontrolle normwertig) negativ. Auf der Suche nach Gründen dafür (Labor am selben Tag zeigte normwertige Lymphozyten) findet sich in der Anamnese ein Harnblasenkarzinom aus dem Jahr 2007, welches intravesikal mit BCG behandelt wurde. Auch wenn dies kein Grund sein sollte, den Quantiferon-Test zu beeinträchtigen, mag der Zusammenhang von Bedeutung sein.

Fall 6 (Alter: 83 Jahre, BMI: 22,8 kg/m²):

In diesem Fall konnte auswärtig *M. tuberculosis* (sensibel auf alle Erstrangmedikamente) in der sechsten Woche mittels Sputum-Kultur nachgewiesen werden, hingegen blieben alle Sputumproben mikroskopisch negativ, wie dies auch für die Bronchiallavage und Nadelbiopsie zutrifft.

Dennoch war der Quantiferon-Test vom 11.11.2010 mit 32,02% negativ (Mitogenkontrolle normwertig), auch wenn das Labor desselben Tages unauffällige Lymphozytenwerte zeigt.

An Auffälligkeiten bietet die Krankengeschichte dieses Patienten lediglich eine arterielle Hypertonie, Koronare Herzkrankheit mit Vorhofflimmern sowie einen Diabetes Mellitus Typ II.

Zusammenfassend lässt sich also auch hier kein plausibler Grund für den falsch-negativen Test eruieren.

Tabelle 14: Auswertung Falsch-Negative

Patient	Alter (Jahre)	BMI (kg/m ²)	Nachweis	Quantiferon- Wert	Mögliche Ursache
1	82	23,7	kulturell	44,35%	Exitus letalis (Immunsuppression, Decortin ?)
2	62	22,5	kulturell	780%, 73%, 3682%	MTX-Therapie (Immunsuppression), <i>M. bovis</i> , Abnahmefehler
3	81	20,7	kulturell (PCR)	97%	unklar
4	29	18,3	kulturell	-11,46%	unklar
5	76	32,5	kulturell	18,41%	BCG-Therapie?
6	83	22,8	kulturell	32,02%	unklar

4 Diskussion

Sicher und schnell die Diagnose „Tuberkulose“ zu stellen ist im klinischen Alltag schwierig. Der Quantiferon-Test wurde in der vorliegenden Arbeit in einer auf Infektiologie spezialisierten Klinik erprobt, dabei in Relation zu älteren Testverfahren (Tuberkulin-Hauttest, mikroskopische Anreicherung) betrachtet und schließlich die Verlässlichkeit der verschiedenen Testmethoden untereinander beurteilt. Dabei war die vorliegende Untersuchung aufgrund der hohen Prä-Test-Wahrscheinlichkeit, an Tuberkulose erkrankt zu sein, besonders geeignet, um falsch-negative Quantiferon-Tests zu detektieren (was sechs Mal der Fall war, wenn die Kultur den Goldstandard bildet). In zehn Fällen zwar war ein Nachweis der Mykobakterien auf keine Weise möglich, der Verdacht rechtfertigte jedoch auch hier eine antituberkulöse Therapie. Daher kann eine sichere Aussage über die falsch-positiven Quantiferon-Tests nicht gemacht werden. Als zusätzliches Problem hierbei ist die unsichere Aussage der mikroskopischen Anreicherung zu sehen, welche zwar die am schnellsten verfügbare analytische Methode darstellt, jedoch oft falsch-negativ ist.

Wie wichtig eine schnelle Diagnosestellung bei Patienten ist, die möglicherweise infektiös sein könnten, liegt auf der Hand; da ein sicheres kulturelles Ergebnis bis zu acht Wochen dauern kann, wäre ein schnelleres und gleichsam sicheres Testverfahren, welches das kulturelle Ergebnis vorwegnimmt, von unschätzbarem Vorteil. Außerdem spielt der First-line-Quantiferon-Test, auch vor dem Hintergrund seines günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnisses im Vergleich zum Tuberkulin-Hauttest nach normalem Röntgen-Thorax (Hardy et al. 2010), sowie im Vergleich zum Tuberkulin-Hauttest plus Quantiferon-Test (Deuffic-Burban et al. 2010), sicher aber im Screening von Risikogruppen (Nienhaus et al. 2011) in der Zukunft eine wichtige Rolle.

Daher wurden die gefundenen Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Publikationen verglichen.

4.1 Quantiferon-Test

Zahlreiche Publikationen beschäftigten sich in der Vergangenheit mit der Sensitivität des Quantiferon-Tests, die Literaturrecherche ergab dabei die nachfolgende Tabelle. Bei den Untersuchungen gewährten unterschiedliche Settings auch eine Beurteilung des Tests unter jeweils anderen Gesichtspunkten. Das in dieser Studie analysierte Kollektiv bietet Vergleichsmöglichkeiten mit einigen dieser Daten, was im Folgenden aufgezeigt wird.

Tabelle 15: Zusammenfassung der Studien zur Sensitivität des Quantiferon-Tests

Sensitivität Quantiferon	Studie
66% (N=200)	Lai et al. 2011
76% (N=395)	Ling et al. 2011
83% (N=270)	Chee et al. 2008
84% (N=242)	Park et al. 2009
92,3% (N=504)	Nguyen et al. 2011
84% (N=37)	Raby et al. 2008
75% (N=5244)	Mahomed et al. 2011
68% (N=85)	Dheda et al. 2009 _b
70-89% (N=330)	Lalvani 2007 (Meta-Analyse)
64% (N= 242)	Dewan et al. 2007
63% (N=339)	Kik et al. 2010
71% (N=187)	Chou et al. 2009
72,9% (N=369)	Sauzullo et al. 2008
81% (N=988)	Diel et al. 2010 (Meta-Analyse)
80% (N=1604)	Sester et al. 2011
82% (N=61)	Vesenbeckh et al. 2012
88,9% [81,1%-96,7%] (N=71)	Eigene Daten

In einer Studie, die der vorliegenden ähnelt, über zwei Jahre angelegt wurde und 200 Patienten mit Verdacht auf Tuberkulose einschloss, lag ein wichtiger Unterschied zur

(hier waren es 71%) und 42% der Patienten gesund waren.

Es ergaben sich dort ein positiver prädiktiver Wert von 80% (hier: 84,8% [76,2%-93,5%]), ein negativer prädiktiver Wert von 62% (hier: 41,7% [13,8%-69,6%]), eine

Sensitivität von 66% (hier: 88,9% [81,1%-96,7%]) und eine Spezifität von 76% (hier: 33,3% [9,5%-57,2%]) (Lai et al. 2011). Die im Vergleich zu vorliegenden Daten geringere Sensitivität erschließt sich aus der dort größeren Anzahl an falsch-negativen Ergebnissen.

Eine weitere ähnliche Studie (395 Patienten mit Verdacht auf Tuberkulose in einem Hoch-Risiko-Gebiet), ermittelte eine Sensitivität von 76% [68-83%] (hier: 88,9% [81,1%-96,7%]) und eine Spezifität von 42% [36-49%] (hier: 33,3% [9,5%-57,2%]). Die dort niedriger gemessene Sensitivität liegt vermutlich daran, dass 27% der Patienten HIV-infiziert waren, was die Sensitivität nachweislich beeinträchtigt (Ling et al. 2011).

Ein Merkmal der vorliegenden Arbeit war die hohe Prä-Test-Wahrscheinlichkeit, an Tuberkulose erkrankt zu sein. Vergleichbar ist eine Studie mit 270 kulturell positiven Personen. Hier wurde für den Quantiferon-Test eine Sensitivität von 83% (hier: 88,5% [79,8%-97,2%]) (Chee et al. 2008) ermittelt.

Ein ähnlicher Ansatz findet sich auch in einer Arbeit aus Vietnam mit 504 kulturell positiven Patienten, also ebenfalls einer hohen Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für Tuberkulose. Hier ergab sich für den Quantiferon-Test sogar eine Sensitivität von 92,3% [89,6%-94,4%] (vorliegend: 88,5% [79,8%-97,2%]) (Nguyen et al. 2011).

Diese beiden Übereinstimmungen zeigen, dass eine größere Anzahl an Patienten unter ähnlichen Umständen vergleichbar beurteilt wurde und bestätigen das gefundene Ergebnis.

Dass der Quantiferon-Test aber auch lediglich bei Verdachtsfällen eine hohe Sensitivität aufweist, zeigt eine aus Seoul stammende Studie mit 519 Patienten, bei denen Tuberkulose in Betracht gezogen wurde. In 242 Fällen konnte die Diagnose „aktive pulmonale Tuberkulose“ gestellt werden, die Sensitivität des Quantiferon-Tests lag hier bei 84% (vorliegend: 88,9% [81,1%-96,7%]), der negative-prädiktive Wert bei 79% (hier: 41,7% [13,8%-69,6%]); der Unterschied rührt daher, dass es in der vorliegenden Arbeit keine „Gesunden“ gibt) (Park et al. 2009).

Eine Erschwernis in der Beurteilung der Testergebnisse ist die HIV-Infektion. Da im

Hierzu passt, dass eine Publikation aus England mit 112 Tuberkulosekranken eine Gesamt-Sensitivität von 74% ermittelte [66%-82%], wobei jedoch die Hälfte der Patienten HIV-positiv waren. Es ergab sich unter den HIV-negativen eine Sensitivität

von 84% [72-96%] (Raby et al. 2008). Letztere stimmt wieder mit der gefundenen Sensitivität überein, was verdeutlicht, dass hier der eine HIV-positive Patient keine große Auswirkung auf die Beurteilung der Gesamt-Sensitivität hatte.

Dies scheint eine Arbeit aus Südafrika mit 85 Patienten zu bestätigen, von denen 24 sicher Tuberkulose hatten, allerdings 29% HIV-infiziert waren. Die Sensitivität des Quantiferon-Tests wurde relativ niedrig mit 68% (46%–85%) beziffert (Dheda et al. 2009_b).

Bei den in dieser Arbeit betrachteten Patienten lag immer zumindest der Verdacht auf Tuberkulose vor, sodass es als „Hochprävalenzkollektiv“ gelten könnte. Vergleichbar scheint daher die Situation in Hochprävalenzländern wie Südafrika.

Hier konnte eine Sensitivität des Quantiferon-Tests von 75%, des THT von 76,9% ermittelt werden, der Quantiferon-Test war dem THT nicht signifikant überlegen ($p=0,81$ bei $N=5244$) (Mahomed et al. 2011). Die im Vergleich zu vorliegender Arbeit niedrige Sensitivität des Tests könnte darauf zurückzuführen sein, dass Patienten mit vormaliger oder aktueller Tuberkulose ausgeschlossen wurden.

Vergleicht man in Meta-Analysen die Sensitivität des Quantiferon-Tests für die Diagnose einer LTBI in Hoch-Prävalenz- (69%) und Niedrig-Prävalenz-Ländern (83%), findet man Unterschiede, die durch HIV-Koinfektion, fortgeschrittene Infektion, Mangelernährung usw. verursacht werden könnten (Dheda et al. 2009_a).

Daher kann der Sensitivitäts-Vergleich eines Hochprävalenzlandes mit der vorliegenden Studie nicht ohne Einschränkung gemacht werden, was vor allem durch die dort vorliegenden Komorbiditäten bedingt ist.

Betrachtet man den positiv-prädiktiven Wert, so sollte bedacht werden, dass das vorliegende Kollektiv eine sehr hohe Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für Tuberkulose hatte. Hier kann ein Vergleich mit Hochprävalenzländern sinnvoll sein, da falsch-negative Ergebnisse dafür keine Rolle spielen.

Eine Studie mit 141 Patienten (70 mit gesicherter Tuberkulose, 71 mit anderen Diagnosen) aus Hochrisikoländern ermittelte einen positiven prädiktiven Wert von 76,7% (hier: 84,8% [76,2%-93,5%]) und einen negativen prädiktiven Wert von 82,7% (Winqvist et al. 2009), wobei auch in diesem Fall der positive prädiktive Wert nahe an dem in dieser Arbeit ermittelten liegt, der negative prädiktive Wert ist in dieser Arbeit nicht verwertbar, da niemand „gesund“ ist.

Betrachtet man gesunde Kollektive, kann ein „wahrer“ positiv-prädiktiver Wert ermittelt werden, der naturgemäß wesentlich geringer ausfällt. Zu diesem Zweck wurden in einer Studie aus Hannover 954 Patienten untersucht. Dabei war der Quantiferon-Test in 147 Fällen positiv. Von diesen 147 Fällen entwickelten 19 im Verlauf eine aktive Tuberkulose, was einen positiv-prädiktiven Wert von 12,93% ergibt. Im Vergleich dazu lag der positiv-prädiktive Wert des THT nur bei 3,1%. Der negativ-prädiktive Wert lag indes bei 100%, da keiner der Quantiferon-negativen Patienten eine aktive Tuberkulose entwickelte (Diel et al. 2011_b). Diese Longitudinalstudie ist besser geeignet als die vorliegende Querschnittsstudie, den positiv-prädiktiven Wert einzuschätzen. Außerdem war in vorliegender Arbeit a priori jeder erkrankt, sodass der positiv-prädiktive Wert wesentlich höher ausfallen musste. Dies wird auch durch eine weitere Follow-up-Studie bestätigt, welche über zwei Jahre Patienten beobachtete, die Kontakt mit Sputum-positiven Erkrankten hatten. Hier lag der positiv-prädiktive Wert bei 2,8%, der negativ-prädiktive Wert bei 98% (Kik et al. 2010).

Sucht man nach Bestätigung der gefundenen prädiktiven Werte, ist ein ähnliches Setting (hohe Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für Tuberkulose) entscheidend. Dies findet sich in einer taiwanesischen Fall-Kontroll-Studie mit gesunden und kranken Patienten (N=154). Dort lag der positiv-prädiktive Wert bei 90,9% (hier: 84,8% [76,2%-93,5%]), der negativ-prädiktive Wert bei 51,7% (hier: 41,7% [13,8%-69,6%]) und damit unseren Werten vergleichbar (Chou et al. 2009).

Interessanterweise gilt bei hoher Prävalenz für Tuberkulose im untersuchten Kollektiv (hohe Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für Tuberkulose), dass der negative prädiktive Wert immer schlechter werden muss (O'Neal et al. 2009), was wir bestätigen konnten (Negativ-prädiktiver Wert: 41,7% [13,8%-69,6%]), da bei allen Patienten zumindest ein Verdacht auf Tuberkulose vorlag, lediglich in 15 Fällen ein Beweis ausblieb.

Im Vergleich mit großen Meta-Analysen muss bedacht werden, dass das Setting nicht immer dem unseren ähnlich war und daher Abweichungen zu erwarten sind. Umso besser, dass die in der vorliegenden Arbeit gefundene Sensitivität (88,9% [81,1%-96,7%]) innerhalb der 70-89%-Sensitivität liegt, die in Meta-Analysen aus fünf verschiedenen Studien gefunden wurde (Lalvani 2007), wobei allerdings einzelne Publikationen auch mit 64% (Dewan et al. 2007) oder 63% (Kik et al. 2010) deutlich niedrigere Sensitivitäten zeigen, neuere Studien jedoch auch mit 71,4% (Chou et al. 2009) und 72,9% (Sauzullo et al. 2008) in diesem Bereich liegen. Eine

große Meta-Analyse aus 19 Studien ergab eine Sensitivität von 81% (Diel et al. 2010). Wenn es nur um die Diagnose „aktive Tuberkulose“ ging, lag die Sensitivität in einer Metaanalyse von 27 Studien mit 1604 Patienten bei 80% (Sester et al. 2011).

Häufig wurde bei der Betrachtung der Tuberkulose-Fälle noch zwischen LTBI und aktiver Tuberkulose unterschieden. Die Sensitivität des Quantiferon-Tests für die Diagnose einer latenten tuberkulösen Infektion (in vorliegender Arbeit wurde zwischen LTBI und aktiver Tuberkulose nicht unterschieden) wurde so in einer kanadischen Studie mit 70%, die Spezifität mit 98% angegeben (Pai et al. 2008). In einer neuen Studie dazu kam man auf eine Sensitivität von 64,2% bei einer Spezifität von 99,6% (Sadatsafavi et al. 2010). Da bei der vorliegenden Arbeit davon auszugehen ist, dass aktive Tuberkulosen vorlagen (da klinisch auffällig) mag ein Grund der in diesen Arbeiten niedrigeren Sensitivität darin liegen, dass eine LTBI eher zu falsch-negativen Ergebnissen führt. Der Beweis für diese These indes steht aus.

Die hier gefundene Spezifität kann kaum verwertet werden, da die Zahl falsch-negativer Ergebnisse nur sehr klein ist, was sich auch am großen Konfidenzintervall zeigt. Ein Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe würde hier die Verwertbarkeit des Ergebnisses verbessern, ist allerdings aus verschiedenen Gründen im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich (Gewinnung eines Kollektives, in dem Tuberkulose mit Sicherheit ausgeschlossen ist und der Quantiferon-Test durchgeführt wurde, Kosten).

Im Vergleich dazu wurde die Spezifität des Quantiferon-Tests in zwei Studien mit 315 Teilnehmern mit nahezu 100% (96-98,1%) beziffert, wobei gesunde Probanden (BCG-geimpft, sehr niedriges Risiko für LTBI, keine epidemiologischen Risikofaktoren) verwendet wurden; das hier gefundene Ergebnis (33,3% [9,5%-

4 Diskussion

al. 2004).

Die hohe Prä-Test-Wahrscheinlichkeit, an Tuberkulose erkrankt zu sein, ist also hinderlich für eine aussagekräftige Spezifitäts-Berechnung. Wesentlich besser dafür geeignet sind Kollektive mit einem geringen Prä-Test-Risiko.

In der oben bereits erwähnten Meta-Analyse wurde in 5 Studien mit 513 Personen, die ein geringes Risiko einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* hatten, eine

Spezifität des Quantiferon-Tests von 99,2% ermittelt (Diel et al. 2010). Diese Situation erscheint wesentlich günstiger zur Ermittlung der Spezifität.

Dazu passend konnte unter 180 gesunden Krankenschwester-Schülern aus Hamburg eine Spezifität des Quantiferon-Tests von 98,9% ermittelt werden (Schablon et al. 2011).

Erwartungsgemäß sinkt die Spezifität mit Anzahl an Erkrankten, was eine weitere Meta-Analyse mit 27 Studien, die nur „aktive Tuberkulose“ betrachtete, verdeutlicht (Sester et al. 2011). Hier lag die Spezifität bei 79%.

In einer Studie aus Taiwan, die auch gesunde Patienten einschloss, lag die Spezifität des Quantiferon-Tests wieder etwas höher, bei 81,1% (Chou et al. 2009).

Bei Personen, die Kontakt mit Sputum-positiven Patienten hatten, wenn also die Prä-Test-Wahrscheinlichkeit höher zu veranschlagen ist, lag die Spezifität des Quantiferon-Tests mit 46% deutlich niedriger, aber immer noch über der des THT (44% bei Cut-Off 15 mm, 15% bei Cut-Off 10 mm) (Kik et al. 2010), also schon deutlich näher an dem hier gefundenen Wert (33,3% [9,5%-57,2%]), was auf die höhere Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für Tuberkulose zurückzuführen sein dürfte.

Wie oben bereits angemerkt, kann die hier gefundene Spezifität des Quantiferon-Tests kaum verwendet werden. Dass dieser jedoch auch hier dem THT überlegen ist, (was in vorliegender Arbeit nicht verifiziert werden konnte) wurde in einer Querschnittsstudie (Niedrig-Prävalenz-Situation mit hoher Rate an BCG-Geimpften) aus Neuseeland gezeigt (Freeman et al. 2012).

Die Überlegenheit des Quantiferon-Tests gegenüber dem THT zeigt sich auch im Vergleich von THT gegen Quantiferon-Test, wenn die Progression zur aktiven Tuberkulose als Endpunkt festgelegt wird. Es ergibt sich dann beim Quantiferon-Test ein positiver prädiktiver Wert von 14,6% (6/41), beim THT nur von 2,3% (5/219) (Diel et al. 2008), was sich mit den hier gefundenen Werten wiederum nicht deckt, da hier

Im Vergleich mit dem THT, dessen Sensitivität in dieser Arbeit signifikant geringer als die des Quantiferon-Tests ausfiel, bietet letzterer darüber hinaus auch eine sehr gute Möglichkeit, Tuberkulose (bzw. eine latente tuberkulöse Infektion, LTBI) nachzuweisen, wenn der Tuberkulin-Hauttest versagt, wie dies beispielsweise für

Sarkoidose-Patienten, bei denen eine Tuberkulin-Anergie vorliegt, gezeigt werden konnte (Gupta et al. 2011).

Gleiches zeigt sich auch bei Immunsupprimierten (Richeldi et al. 2009), wobei diese Gruppe gesondert betrachtet werden muss; der Quantiferon-Test ist hier deutlich schlechter als bei „gesunden“ Patienten, die Sensitivität konnte in einer Südkoreanischen Studie (mit 119 Immunsupprimierten) mit 59%, die Spezifität mit 61% angegeben werden (Jung et al. 2012).

Die Immunsuppression könnte auch in der vorliegenden Arbeit die Qualität des Quantiferon-Tests beeinträchtigt haben, da 22,7% (25) der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme immunsuppressive Medikamente einnahmen.

Auch bei HIV-Infizierten liegt die Sensitivität des Quantiferon-Tests nur bei 76,7 %, die Spezifität bei 76,1 %, wie eine große Meta-Analyse mit 2801 Patienten ergab (Chen et al. 2011). Daraus wurde gefolgert, dass die Diagnose einer aktiven Tuberkulose bei HIV-Infizierten nicht allein durch den Quantiferon-Test erfolgen sollte. Darauf, dass das vorliegende Ergebnis dadurch kaum Beeinträchtigung erfahren hat, wurde bereits oben hingewiesen.

Als eine weitere Gruppe, die bei der Evaluation des Quantiferon-Tests vom üblichen Kollektiv getrennt werden muss, gelten Kinder, wo die Sensitivität bei etwa 70%, teilweise sogar noch höher, und die Spezifität um 100% für den Quantiferon-Test liegt (Sun et al. 2011, Knappik et al. 2012).

Vor allem Mangelernährung und Wurminfektionen können außerdem, insbesondere bei Kindern, die Aussagekraft des Quantiferon-Tests schmälern (Thomas TA et al. 2010). Da jedoch kein Kind in unseren Fällen enthalten war, entfallen diese Einschränkungen.

Es stellt sich die Frage, ob der Quantiferon-Test in der Lage ist, den THT vollständig zu ersetzen. Dagegen spricht bei Kontaktpersonen eines Tuberkulose-Erkrankten, hochinfektiösen Patienten, dass in einer amerikanischen Studie 40,7% der THT-Hoch-Positiven (≥ 15 mm) einen negativen Quantiferon-Test hatten. Offenbar ist unter diesen Bedingungen die Sensitivität des Quantiferon-Tests geringer als im obigen Setting (O'Neal et al. 2009).

Unbestritten gilt aber, dass in Populationen mit einer hohen BCG-Durchimpfung, der Quantiferon-Test – im Gegensatz zum THT – nicht beeinträchtigt wird (Cağlayan et al. 2011) und hier vorrangig Anwendung finden sollte.

Nichtsdestotrotz aber bleibt der Quantiferon-Test dem THT überlegen. Dies verdeutlicht auch eine italienische Arbeit, in welcher ersterer letzterem signifikant ($p < 0,001$ ***) überlegen war (Girardi et al. 2009), was auch in einer ähnlich angelegten australischen Studie gefunden wurde (Vinton et al. 2009). Das in der vorliegenden Arbeit gefundene Ergebnis wurde also bestätigt.

4.2 THT

Tabelle 16: Zusammenfassung der Studien zur Sensitivität des THT

Sensitivität THT	Studie
74% (N=519)	Park et al. 2009
69,9% (N=1,238)	Diel et al. 2010 (Meta-Analyse)
65% (N=703)	Sester et al. 2011 (Meta-Analyse)
61,4% [50%-72,8%] (N=79)	Eigene Daten

Die Sensitivität des THT zu evaluieren war Teil dieser Arbeit. Die Sensitivität lag dabei signifikant unter der des Quantiferon-Tests. Dass beide Tests nebeneinander jedoch ihre Berechtigung in der klinischen Praxis haben, zeigte eine kanadische Studie, bei der lediglich 39,6% der THT-positiven Patienten (N=1446) auch einen positiven Quantiferon-Test hatten, was folglich in einem Niedrig-Risiko-Land (wie Kanada) die Zahl der Behandelten erheblich zu reduzieren vermag, wenn nach dem THT routinemäßig ein Quantiferon-Test erfolgt (Kunimoto et al. 2009).

Etwas höher als in unserem Setting lag die Sensitivität des THT in einer Studie aus Seoul (die nur die aktive Tuberkulose betrachtete und alle Patienten mit „Verdacht auf Tuberkulose“ einschloss). Dort lag sie bei 74% (hier: 61,4% [50%-72,8%]), der negativ-prädiktive Wert bei 70% (hier: 15,6%, was an den fehlenden „Gesunden“ liegt) (Park et al. 2009). Grund dafür könnte sein, dass die vorliegende Arbeit möglicherweise auch LTBI miterfasste, was die Sensitivität vermindert haben könnte.

Ähnliches legt auch eine Meta-Analyse aus 25 Publikationen nahe, der zufolge die Sensitivität des THT bei 69,9% liegt (Diel et al. 2010). Folglich liegen die hier gefundenen Zahlen (61,4% [50%-72,8%]) leicht darunter.

Wenn man ein Kollektiv betrachtet, bei dem zwischen LTBI und aktiver Tuberkulose nicht differenziert wird, müsste man unseren Werten näherkommen. Dies gelingt in einer anderen Meta-Analyse mit 27 untersuchten Publikationen (Patienten mit kulturell bestätigter und nicht bestätigter Tuberkulose), bei der die Sensitivität des THT bei 65% lag (hier: 61,4% [50%-72,8%]) die Spezifität bei 75% (hier: 55,6% ([23%-88%]) (Sester et al. 2011). Beide Werte sind mit den gefundenen vereinbar.

Ähnlich wie beim Quantiferon-Test sind die prädiktiven Werte für den THT im vorliegenden Setting nur schwer zu beurteilen, da vorliegende Studie keine Longitudinal-, sondern eine Querschnittsstudie war.

Erstere jedoch liefern bessere Ergebnisse in Bezug auf prädiktive Werte, wie eine Studie aus Hannover (N=954) zeigt, bei der der positiv-prädiktive Wert des THT nur bei 3,1% lag, wenn als Cut-Off 5 mm verwendet wurden. Wenn dieser auf 10 mm erweitert wurde, lag er immer noch unter dem des Quantiferon-Tests (4,8% vs. 12,9%). Der negativ-prädiktive Wert lag für den THT bei 99,4% (Cut-Off: 5 mm) bzw. 98,8% (Cut-Off: 10 mm) (Diel et al. 2011_b). Die in dieser Arbeit gefundenen Werte müssen davon abweichen, da eine hohe Prä-Test-Wahrscheinlichkeit für Tuberkulose vorlag, wohingegen in der Studie aus Hannover lediglich Personen betrachtet wurden, die Kontakt zu Sputum-positiven hatten.

Ähnliche Zahlen liefert eine Studie aus den Niederlanden: Hier lagen der positiv- und negativ-prädiktive Wert des THT bei 3,1% bzw. 100% (Cut-Off: 10 mm) und 3,8% bzw. 99,3% (Cut-Off: 15 mm) (Kik et al. 2010).

Betrachtet man die Situation unter Immunsupprimierten, welche immerhin 22,73 % des vorliegenden Kollektivs bildeten, ergibt sich für den Vergleich von THT und Quantiferon-Test ein deutliches Bild:

Bei der Detektion von Tuberkulose oder latenter tuberkulöser Infektion unter Immunsupprimierten bleibt der THT hinter dem Quantiferon-Test zurück, was vor allem für HIV-Infizierte (sowie Lebertransplantations-Kandidaten und Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen) gilt (Richeldi et al. 2009).

So konnte unter Immunsupprimierten für den THT eine Sensitivität von 41,2% und eine Spezifität von 91,8% ermittelt werden (Jung et al. 2012).

Kinder gelten auch beim THT als Sondergruppe, in der oben erwähnten Meta-Analyse ergab sich für den THT eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 56%, wobei letztere vor allem durch die BCG-Schluckimpfung herabgesetzt wird (Sun et al. 2011).

Daher ist auch bei (ausländischen) Kindern der THT besonders zurückhaltend zu beurteilen, da 12-17-jährige eine höhere Wahrscheinlichkeit einer vergangenen BCG-Impfung haben als 6-11-jährige (Komukai et al. 2011).

In vorliegender Kohorte finden sich keine Kinder, die Ergebnisse werden durch die letzten Erkenntnisse also nicht beeinflusst.

4.3 Sputum-Anreicherung

Daten zur Sputum-Anreicherung (über die Methode s. Abschnitt 2.2.2) finden sich inzwischen nur noch spärlich. Zum Vergleich mit den vorliegenden Daten dient eine syrische Arbeit mit 91 Patienten. Dort ergaben sich ein positiv-prädiktiver Wert von 100% (hier: 95,5% [89,3%-100%]) und ein negativ-prädiktiver Wert von 76,78% (hier: 17,5% [8,1%-26,8%]). Die Sensitivität lag bei 72,9% (hier: 44,5% [34,6%-54,7%]), die Spezifität bei 100% (hier: 84,6% [65%-100%]). Der große Unterschied zu vorliegender Untersuchung war dabei, dass es hier keine „Gesunden“ gab, außerdem ging es in der syrischen Arbeit um die Diagnose „aktive Tuberkulose“ und nur 48 der 91 Patienten hatten diese Diagnose (Taki-Eddin und Monem 2012).

4.4 Korrelation Quantiferon – THT, Quantiferon – Sputum

Eine Korrelation zwischen Quantiferon-Testergebnis und THT gelang in vorliegender Arbeit nur unterhalb des 10%-Niveaus.

Eine Einschränkung des Tests generell scheinen viele HIV-positive Patienten im betrachteten Kollektiv zu sein. So konnte nur eine geringe Korrelation zwischen Quantiferon-Testergebnis und THT unter Tuberkulose-Erkrankten im Vergleich zu Gesunden gefunden werden, wenn viele HIV-positive (54%) Patienten im Kollektiv vorhanden waren (Idh et al. 2010).

Wenn die Fallzahlen allerdings weiter erhöht werden, kann eine Regression gelingen. Dies zeigt eine Studie mit 505 Tuberkulose-Erkrankten, bei der mittels linearer Regression ein starker Zusammenhang zwischen Größe des THT und Interferon- γ -Level gefunden wurde ($p < 0,001$ ***) (Legesse et al. 2012). Dies bestätigt die in dieser Arbeit gefundenen Tendenz ($p = 0,0828$).

In einer weiteren Publikation, welche 283 Patienten mit Verdacht auf LTBI untersuchte, fand sich ebenfalls ein guter Zusammenhang zwischen THT und Quantiferon-Testergebnis ($p < 0,0001$ ***) (Thomas B et al. 2011).

Dies zeigt einmal mehr, dass bei mehr vorhandenen Daten eine Regression vielleicht auch in dieser Auswertung des Quantiferon-Tests möglich gewesen wäre. Der Zweck dieser Regression kann nicht bestritten werden, schließlich zeigten Metcalfe et al. im Jahr 2010, dass höhere quantitative Werte im Quantiferon-Test mit aktiver Tuberkulose assoziiert sind und in Modellen mit anderen Risikofaktoren wertvoll sein können.

4.5 Limitationen

Die vorliegende Arbeit hat ihre Grenzen darin, dass alle Patienten nur retrospektiv untersucht wurden, es lag also kein streng standardisiertes Vorgehen bei der Diagnostik vor; vielmehr war die klinische Erfahrung des jeweils behandelnden Arztes dafür verantwortlich, welche Testverfahren angewendet wurden. Folglich wurden nicht bei allen Patienten auch alle Untersuchungen (Quantiferon-Test, THT, Anreicherung) durchgeführt.

Außerdem ist das betrachtete Kollektiv mit 110 Patienten relativ klein.

Der Vorteil dafür liegt darin, dass die Bedingungen annähernd dem klinischen Alltag entsprechen, folglich ebenso in anderen Lungenfachkliniken auch gefunden werden könnten und die dargestellten Daten diesen entsprechen sollten.

Eine weitere Limitation stellt eine fehlende gesunde Kontrollgruppe dar: Es wurden

4.6 Ausblick

Der Quantiferon-Test ist für die Diagnose einer Tuberkulose im klinischen Alltag ein wichtiger Bestandteil. Und auch wenn er dem Tuberkulin-Hauttest und der mikroskopischen Anreicherung überlegen ist, bleibt die Kultur weiterhin Goldstandard zur Sicherung der Diagnose.

Die falsch-negativen Quantiferon-Testergebnisse sollten in weiteren, vor allem größeren, Studien genauer untersucht werden, um Ursachen (wie möglicherweise Immunsuppression oder Alter) zu detektieren und den Test diesbezüglich in seiner Anwendbarkeit einschränken zu können.

Außerdem muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass der Cut-Off-Wert von 0,35 IU/ml für die Diagnose einer aktiven Tuberkulose geringer angesetzt werden sollte, wie dies auch schon von einigen Experten angeregt wurde (Vesenbeckh et al.2012). Allerdings wären dann häufiger falsch-positive Ergebnisse vorzufinden.

Bei den sechs falsch-negativen Patienten der vorliegenden Arbeit würde durch einen geringeren Cut-Off-Wert vermutlich ein Patient positiv werden, da er mit 0,21 IU/ml relativ nahe an der Grenze liegt. Alle anderen jedoch liegen $\leq 0,1$ IU/ml.

Wie gut die quantitativ messbaren Interferon- γ -Levels mit dem THT korrelieren, sollte ebenfalls Gegenstand anderer Studien mit mehr verwertbaren Daten sein, die vorliegenden Daten zeigen jedoch diesbezüglich eine Tendenz auf, sodass ein Zusammenhang vermutet werden kann.

In Zukunft sollte die Evaluation des Tests in weit größeren Kollektiven sowie die differenzierte Untersuchung falsch negativer Resultate breiteren Raum einnehmen.

5 Zusammenfassung

Trotz der weltweit 14 Millionen Erkrankten ist die Diagnostik der Tuberkulose schwierig und langwierig - eine Therapie beeinträchtigt die Patienten unter Umständen über einen langen Zeitraum. Interferon- γ -Release-Assays (IGRAs) sollten bei ihrer Einführung im Jahr 2005 diagnostische Unsicherheiten ausräumen helfen, jedoch blieb der genaue diagnostische Wert des Tests, vor allem in Kliniken mit einer hohen Prä-Test-Wahrscheinlichkeit, unklar.

Die Wertigkeit dieses Testverfahrens in der Lungenfachklinik Immenhausen zu untersuchen war daher Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

Dazu wurden von 2009 bis 2012 in dieser Klinik 112 Krankheitsfälle mit Tuberkulose retrospektiv untersucht und ausgewertet.

Dabei ergab sich für den QuantiFERON®-TB Gold-Test ein positiv prädiktiver Wert von 84,8% und eine Sensitivität von 88,9%, wenn man als Referenz alle zugelassenen Nachweisverfahren heranzog. Die Sensitivität des QuantiFERON®-TB Gold war signifikant höher als die des Tuberkulin-Hauttests ($p=0,0008$) und der Sputum-Anreicherung ($p<0,0001$), während sich Kultur und QuantiFERON®-TB Gold-Test nicht signifikant unterschieden ($p=0,1435$).

Das Ergebnis des Tuberkulin-Hauttests (in mm) und die prozentuale Auswertung des QuantiFERON®-TB Gold-Tests ließen sich in eine Korrelation bringen ($p=0,0828$), allerdings wären für eine Einordnung dieses Zusammenhangs mehr Falldaten vonnöten.

Die Analyse der falsch-negativen Quantiferon-Tests lieferte individuelle Erklärungsmöglichkeiten, jedoch keine regelhafte Ursache.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass es sich beim QuantiFERON®-TB Gold-Test um eine gute, der Anreicherung und dem Tuberkulin-Hauttest überlegene, jedoch nicht den Goldstandard „Kultur“ verdrängende Methode zum Nachweis einer Tuberkulose handelt.

6 Literaturverzeichnis

- Ahmad S (2011):
Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection.
Clin Dev Immunol 814943, 1-17
- Algood HM, Chan J, Flynn JL (2003):
Chemokines and tuberculosis.
Cytokine Growth Factor Rev 14(6), 467-77
- American Thoracic Society (2000_a):
Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection.
MMWR 49, 1–51
- American Thoracic Society (2000_b):
Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children
Am J Respir Crit Care Med 161(4), 1376-95
- American Thoracic Society (2003):
Treatment of Tuberculosis.
MMWR 52, 1-77
- Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM (2000):
Specific immune-based diagnosis of tuberculosis.
Lancet 356(9235), 1099-104
- Armstrong JA, Hart PD (1971):
Response of cultured macrophages to Mycobacterium tuberculosis, with observations on fusion of lysosomes with phagosomes.
J Exp Med 134(3 Pt 1), 713-40
- Baena A, Porcelli SA (2009):
Evasion and subversion of antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis.
Tissue Antigens 74(3), 189-204
- Barnes PF, Chatterjee D, Abrams JS, Lu S, Wang E, Yamamura M, Brennan PJ, Modlin RL (1992):
Cytokine production induced by Mycobacterium tuberculosis lipoarabinomannan. Relationship to chemical structure.
J Immunol 149(2), 541-7
- Barry CE 3rd, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, Schnappinger D, Wilkinson RJ, Young D (2009):
The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies.
Nat Rev Microbiol 7(12), 845-55
- Bergamini BM, Losi M, Vaianti F, D'Amico R, Meccugni B, Meacci M, De Giovanni D, Rumpianesi F, Fabbri LM, Balli F, Richeldi L (2009):
Performance of commercial blood tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection in children and adolescents.
Pediatrics 123(3): e419-24

- BioMérieux (2008):
 BacT/ALERT® MP
 2008: 43-03064
<http://www.tbevidence.org/documents/rescentre/sop/BacTALERT%20MP.pdf>
 (Zugriff am 10.3.2011) Bobrik A, Danishevski K, Eroshina K, McKee M (2005):
 Prison health in Russia: the larger picture.
 J Public Health Policy 26(1), 30-59
- Böcker W, Denk H, Heitz PhU, Moch H: Pathologie. 4. Auflage; Urban & Fischer,
 München 2008: 1187-1188
- Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, Allen J, Tahirli R,
 Blakemore R, Rustomjee R, Milovic A, Jones M, O'Brien SM, Persing DH,
 Ruesch-Gerdes S, Gotuzzo E, Rodrigues C, Alland D, Perkins MD (2010):
 Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance.
 N Engl J Med 363(11), 1005-15
- Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P (2004):
 Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis
 contacts.
 Am J Respir Crit Care Med 170(1), 65-9
- Cağlayan V, Ak O, Dabak G, Damadoğlu E, Ketenci B, Ozdemir M, Ozer S, Saygı A
 (2011):
 Comparison of tuberculin skin testing and QuantiFERON-TB Gold-In Tube test
 in health care workers.
 Tuberk Toraks 59(1), 43-7 Cardona PJ (2009):
 A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection.
 Infection 37(2), 80-6
- Caruso AM, Serbina N, Klein E, Triebold K, Bloom BR, Flynn JL (1999):
 Mice deficient in CD4 T cells have only transiently diminished levels of IFN-
 gamma, yet succumb to tuberculosis.
 J Immunol 162(9), 5407-16
- Castell S, Hauer B, Brodhun B, Haas W (2011):
 Epidemiologie der Tuberkulose: "Aktuelle Situation in Deutschland und
 weltweit"
 Pneumologie 8, 9–16
- Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, Marston BJ,
 Huang L, Hopewell PC, Pai M (2011):
 Interferon-Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis
 Infection in HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis.
 J Acquir Immune Defic Syndr 56(3), 230-238
- Cegielski JP, McMurray DN (2004):
 The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies
 in humans and experimental animals.
 Int J Tuberc Lung Dis 8(3), 286-98
- Cellestis (2007):
 QuantiFERON®-TB Gold, Package Insert
 Doc. No. 05990301B
<http://www.cellestis.com/IRM/Company/ShowPage.aspx?CPID=1255>
 (Zugriff am 10.3.2011)

- Chackerian AA, Alt JM, Perera TV, Dascher CC, Behar SM (2002):
Dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* is influenced by host factors and precedes the initiation of T-cell immunity.
Infect Immun 70(8), 4501-9
- Chan ED, Laurel V, Strand MJ, Chan JF, Huynh ML, Goble M, Iseman MD (2004):
Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis.
Am J Respir Crit Care Med 169(10): 1103-9
- Chang ST, Linderman JJ, Kirschner DE (2005):
Multiple mechanisms allow *Mycobacterium tuberculosis* to continuously inhibit MHC class II-mediated antigen presentation by macrophages.
Proc Natl Acad Sci U S A, 102(12), 4530-5
- Chee CB, Gan SH, Khinmar KW, Barkham TM, Koh CK, Liang S, Wang YT (2008):
Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis.
J Clin Microbiol 46(6), 1935-40
- Chen J, Zhang R, Wang J, Liu L, Zheng Y, Shen Y, Qi T, Lu H (2011):
Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis.
PLoS One 6(11), e26827
- Chen M, Gan H, Remold HG (2006):
A Mechanism of Virulence: Virulent *Mycobacterium tuberculosis* Strain H37Rv, but Not Attenuated H37Ra, Causes Significant Mitochondrial Inner Membrane Disruption in Macrophages Leading to Necrosis.
J Immunol 176, 3707-3716
- China Tuberculosis Control Collaboration (1996):
Results of directly observed short-course chemotherapy in 112,842 Chinese patients with smear-positive tuberculosis.
Lancet 347(2), 358-62
- Chou CH, Hsu HL, Lee LN, Hsueh PR, Luh KT (2009):
Comparison of 2 interferon-gamma assays and Roche Cobas Amplicor *Mycobacterium tuberculosis* assay for rapid diagnosis of tuberculosis among patients with suspected tuberculosis in Taiwan.
J Microbiol Immunol Infect 42(3), 251-7
- Cole ST, Telenti A (1995):
Drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*.
Eur Respir J Suppl 20(9), 701-713
- Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP (2006):
Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children.
Thorax 61(7), 616-20.
- Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC, Williams BG, Mulder D, Hayes RJ, De Cock KM (2000):
HIV infection and silicosis: the impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners.
AIDS 14(17), 2759-68

- Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, Dye C (2003):
The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic.
Arch Intern Med 163(9), 1009-21
- Cruz AT, Geltemeyer AM, Starke JR, Flores JA, Graviss EA, Smith KC (2011):
Comparing the tuberculin skin test and T-SPOT.TB blood test in children.
Pediatrics 127(1), e31-8
- Davidow AL (2009):
Interferon-gamma release assay test characteristics depend upon the prevalence of active tuberculosis.
Int J Tuberc Lung Dis 13(11), 1411-5
- de Vries G, van Hest NAH, Baars HWM, Šebek MMGG, Richardus JH (2010):
Factors associated with the high tuberculosis case rate in an urban area.
Int J Tuberc Lung Dis 14(7), 859–865
- Deuffic-Burban S, Atsou K, Viget N, Melliez H, Bouvet E, Yazdanpanah Y (2010):
Cost-effectiveness of QuantiFERON-TB test vs. tuberculin skin test in the diagnosis of latent tuberculosis infection.
Int J Tuberc Lung Dis 14(4), 471-81
- Dewan PK, Grinsdale J, Kawamura LM (2007):
Low sensitivity of a whole-blood interferon-gamma release assay for detection of active tuberculosis.
Clin Infect Dis 44(1), 69-73
- Dheda K, van Zyl Smit R, Badri M, Pai M (2009_a):
T-cell interferon-gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs. low-burden settings.
Curr Opin Pulm Med 15(3), 188-200
- Dheda K, van Zyl-Smit RN, Meldau R, Meldau S, Symons G, Khalfey H, Govender N, Rosu V, Sechi LA, Maredza A, Semple P, Whitelaw A, Wainwright H, Badri M, Dawson R, Bateman ED, Zumla A (2009_b):
Quantitative lung T cell responses aid the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis.
Thorax 64(10), 847-53
- Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R (2007):
Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany.
Chest 131(5), 1424-34
- Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A (2008):
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 177(10), 1164-70
- Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A (2009):
Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis.
Chest 135(4), 1010-8.

- Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A (2010):
Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis.
Chest 137(4), 952-68
- Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, Lange C, Losi M, Markova R, Migliori GB, Nienhaus A, Ruhwald M, Wagner D, Zellweger JP, Huitric E, Sandgren A, Manissero D (2011_a):
Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis.
Eur Respir J 37(1), 88-99
- Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A (2011_b):
Negative and Positive Predictive Value of a Whole-Blood Interferon- γ Release Assay for Developing Active Tuberculosis: An Update
Am J Respir Crit Care Med 183(1), 88-95
- Diel R, Rutz S, Castell S, Schaberg T (2012):
Tuberculosis: cost of illness in Germany
Eur Respir J 40(1), 143–151
- DIMDI Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information:
<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2011/block-a15-a19.htm>,
<http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2011/block-a30-a49.htm>
(Zugriff am 07.03.2012)
- DIN Deutsches Institut für Normung e.V.:
Medizinische Mikrobiologie und Immunologie Diagnostische Verfahren, 3. Auflage; Beuth Verlag GmbH, Berlin 2000
DIN 58943-3 (Kultur)
DIN 58943-7
DIN 58943-32 (Mikroskopie)
- DZK (Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose) und STIKO (Ständige Impfkommision des Bundesgesundheitsamtes) (1994):
Empfehlungen zur BCG-Impfung in der Bundesrepublik Deutschland
Pneumologie 48, 352-354
- DZK (Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose) (2007):
Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose
Pneumologie 61; 440-455
- Enarson DA, Rieder HL, Arnadottir T, Trebucq A (2000):
Management of tuberculosis: a guide for low income countries.
International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
<http://www.eldis.org/assets/Docs/12155.html> (Zugriff am 26.2.2011)
- Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, Monk P, Lalvani A (2003):
Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak.
Lancet 361(9364), 1168-73
- Fayyazi A, Eichmeyer B, Soruri A, Schweyer S, Herms J, Schwarz P, Radzun HJ (2000):

- Apoptosis of macrophages and T cells in tuberculosis associated caseous necrosis.
J Pathol 191(4), 417-25.
- Feld R, Bodey GP, Gröschel D (1976):
Mycobacteriosis in Patients With Malignant Disease.
Arch Intern Med 136(1), 67-70
- Ferlinz R (1995):
Die Tuberkulose in Deutschland und das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose
Pneumologie 49, 617-632
- Ferrara G, Losi M, D'Amico R, Roversi P, Piro R, Meacci M, Meccugni B, Dori IM, Andreani A, Bergamini BM, Mussini C, Rumpianesi F, Fabbri LM, Richeldi L (2006):
Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study.
Lancet 367(9519), 1328-34.
- Ferrari G, Langen H, Naito M, Pieters J (1999):
A coat protein on phagosomes involved in the intracellular survival of mycobacteria.
Cell 97(4), 435-47
- Flynn JL, Chan J, Triebold KJ, Dalton DK, Stewart TA, Bloom BR (1993):
An essential role for interferon gamma in resistance to Mycobacterium tuberculosis infection.
J Exp Med 178(6), 2249-54
- Fratti RA, Backer JM, Gruenberg J, Corvera S, Deretic V (2001):
Role of phosphatidylinositol 3-kinase and Rab5 effectors in phagosomal biogenesis and mycobacterial phagosome maturation arrest.
J Cell Biol 154(3), 631-44
- Freeman JT, Marshall RJ, Newton S, Austin P, Taylor S, Chew TC, Gavaghan S, Roberts SA (2012):
Screening for Mycobacterium tuberculosis infection among healthcare workers in New Zealand: prospective comparison between the tuberculin skin test and the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay.
N Z Med J 125(1349), 21-9
- Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C (2003):
Tuberculosis.
Lancet 362(9387), 887-99
- Fuehner T, Stoll M, Bange FC, Welte T, Pletz MW (2007):
Klinik der Lungentuberkulose
Pneumologie 4, 151–162
- Girardi E, Angeletti C, Puro V, Sorrentino R, Magnavita N, Vincenti D, Carrara S, Butera O, Ciufoli AM, Squarcione S, Ippolito G, Goletti D (2009):
Estimating diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection without a gold standard among healthcare workers.
Euro Surveill 14(43), pii: 19373

- Gonzalez-Juarrero M, Turner OC, Turner J, Marietta P, Brooks JV, Orme IM (2001):
Temporal and Spatial Arrangement of Lymphocytes within Lung Granulomas
Induced by Aerosol Infection with Mycobacterium tuberculosis.
Infect Immun 69(3), 1722-1728
- Groß, U: Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie. 2. Auflage; Thieme Verlag,
Stuttgart 2009, 259-267
- Grundlagen der Statistik (2011):
http://www.statistics4u.info/fundstat_germ/cc_outlier_tests_dixon.html
(Zugriff am 19.7.2012)
- Gupta D, Kumar S, Aggarwal AN, Verma I, Agarwal R (2011):
Interferon gamma release assay (QuantiFERON-TB Gold In Tube) in patients
of sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection.
Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 28(2), 95-101
- Hahn H, Kaufmann SHE, Schulz TF, Suerbaum S: Medizinische Mikrobiologie und
Infektiologie. 6. Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2009, 354-365
- HAIN LIFESCIENCE (2004):
GenoType[®] MTBC
10/2004, 2-7
- HAIN LIFESCIENCE (2009):
GenoType[®] MTBDRsl Version 1.0
02/2009: 2-7
<http://www.tbvidence.org/documents/rescentre/sop/MTBDRsl.pdf>
(Zugriff am 22.7.2011)
- HAIN LIFESCIENCE (2012):
GenoType[®] Mycobacterium CM/AS
<http://www.hain-lifescience.de/produkte/mikrobiologie/mykobakterien/genotype-mycobacterium-cmas.html> (Zugriff am 29.10.2012)
- Hardy AB, Varma R, Collyns T, Moffitt SJ, Mullarkey C, Watson JP (2010):
Cost-effectiveness of the NICE guidelines for screening for latent tuberculosis
infection: the QuantiFERON-TB Gold IGRA alone is more cost-effective for
immigrants from high burden countries.
Thorax 65(2),178-80
- Hauck FR, Neese BH, Panchal AS, El-Amin W (2009):
Identification and management of latent tuberculosis infection.
Am Fam Physician 79(10), 879-86
- Hauer B, Rohde D, Loddenkemper R (2005):
Tuberkulose
Pneumologie 2, 291-306
- Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, Besra GS, Lee OY, Gernaey AM, Galili E,
Eshed V, Greenblatt CL, Lemma E, Bar-Gal GK, Spigelman M (2008):
Detection and molecular characterization of 9,000-year-old Mycobacterium
tuberculosis from a Neolithic settlement in the Eastern Mediterranean.
PLoS One 3(10): e3426
- Hertz, CJ, Kiertscher, SM, Godowski, PJ, Bouis, DA, Norgard, MV, Roth, MD, Modlin,
RL (2001):

- Microbial lipopeptides stimulate dendritic cell maturation via Toll-like receptor 2
J Immunol 166, 2444-2450
- Hof H, Dörries R: Medizinische Mikrobiologie. 4. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart
2009: 357-365
- Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr (1993):
The tuberculin skin test.
Clin Infect Dis 17(6), 968-75
- Idh J, Abate E, Westman A, Elias D, Janols H, Gelaw A, Getachew A, Alemu S,
Aseffa A, Britton S, Stendahl O, Schön T (2010):
Kinetics of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test during treatment of
patients with sputum smear-positive tuberculosis in relation to initial TST result
and severity of disease.
Scand J Infect Dis 42(9), 650-7
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society: Chemotherapy and
management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998.
Thorax 53(7), 536-48
- Jung JY, Lim JE, Lee HJ, Kim YM, Cho SN, Kim SK, Chang J, Kang YA (2012):
Questionable role of interferon- γ assays for smear-negative pulmonary TB in
immunocompromised patients.
J Infect 64(2), 188-96
- Kan-Sutton C, Jagannath C, Hunter RL Jr (2009):
Trehalose 6,6'-dimycolate on the surface of Mycobacterium tuberculosis
modulates surface marker expression for antigen presentation and
costimulation in murine macrophages.
Microbes Infect 11(1), 40-8
- Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, Yim JJ (2005):
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 293(22), 2756-61
- Kao PT, Tu MY, Tang SH, Ma HK (2010):
Tuberculosis of the breast with erythema nodosum: a case report.
J Med Case Rep 4, 124
- Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P (1974):
Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases.
Cancer 33(3), 850-8
- Kappelman J, Alçiçek MC, Kazanci N, Schultz M, Ozkul M, Sen S (2008):
First Homo erectus from Turkey and implications for migrations into temperate
Eurasia.
Am J Phys Anthropol 135(1), 110-6.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD,
Siegel JN, Braun MM (2001):
Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-
neutralizing agent.
N Engl J Med 345(15), 1098-104

- Khan MS, Dar O, Sismanidis C, Shah K, Faussett PG (2007):
Improvement of tuberculosis case detection and reduction of discrepancies between men and women by simple sputum-submission instructions: a pragmatic randomized controlled trial.
Lancet 369, 1958
- Kik SV, Franken WP, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, Arend SM, Erkens C, Gebhard A, Borgdorff MW, Verver S (2010):
Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts.
Eur Respir J 35(6), 1346-53
- Knappik M, Schönfeld N, Günther A, Bergmann T, Magdorf K, Rüssmann H, Mauch H, Barker M (2012):
Interferon-gamma release assays for hospital-based tuberculosis diagnostics in children and adolescents--a retrospective analysis
Pneumologie 66(4), 207-11
- Kolle W, Hetsch H: Experimentelle Bakteriologie und Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre. 11. Auflage; Urban & Schwarzenberg Verlag, München – Berlin 1952: 430-431
- Kommission „Interferon-Gamma für die Diagnostik der Tuberkulose-Infektion“ der Lungenliga Schweiz (2005):
“Erkennung der Tuberkuloseinfektion mittels Bluttest (Interferon-gamma).”
Bundesamt für Gesundheit 2005. Bulletin 45: 822
- Komukai J, Matsumoto K, Tomihara A, Miyake Y, Tatsumi T, Arima K, Danno K, Hirota S, Yoshida H, Koda S, Terakawa K, Shimouchi A (2011)
Comparative performance of tuberculin skin test and QuantiFERON TB-gold in contact investigations for tuberculosis
Kekkaku 86(11), 847-56
- Kunimoto D, Der E, Beckon A, Thomas L, Egedahl M, Beatch A, Williams G, Tyrrell G, Ahmed R, Brown N, Long R (2009):
Use of the QuantiFERON-TB Gold test to confirm latent tuberculosis infection in a Canadian tuberculosis clinic.
Int J Tuberc Lung Dis 13(6), 726-30
- Lai CC, Tan CK, Lin SH, Liao CH, Huang YT, Hsueh PR (2011):
Diagnostic performance of whole-blood interferon- γ assay and enzyme-linked immunospot assay for active tuberculosis.
Diagn Microbiol Infect Dis 71(2), 139-43
- Laifer G, Bassetti S (2007):
Diagnostik der pulmonalen Tuberkulose beim Erwachsenen.
Internist 48, 489–496
- Laifer G, Widmer AF, Simcock M, Bassetti S, Trampuz A, Frei R, Tamm M, Battegay M, Fluckiger U (2007):
TB in a low-incidence country: differences between new immigrants, foreign-born residents and native residents.
Am J Med 120(4), 350-6
- Lalvani A (2007):
Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an

- old enemy.
Chest 131(6), 1898-906
- Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim DS, Kim WD, Shim TS (2006):
Comparison of two commercial interferon-gamma assays for diagnosing Mycobacterium tuberculosis infection.
Eur Respir J 28(1), 24-30
- Legesse M, Ameni G, Mamo G, Medhin G, Bjune G, Abebe F (2012):
Association of the level of IFN- γ produced by T cells in response to Mycobacterium tuberculosis-specific antigens with the size of skin test indurations among individuals with latent tuberculosis in a highly tuberculosis-endemic setting.
Int Immunol 24(2), 71-8
- Lenaerts AJ, Hoff D, Aly S, Ehlers S, Andries K, Cantarero L, Orme IM, Basaraba RJ (2007):
Location of persisting mycobacteria in a Guinea pig model of tuberculosis revealed by r207910.
Antimicrob Agents Chemother 51(9), 3338-45
- Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Yorke-Edwards V, Rigouts L, Anyo G, Kim SJ, Jindani A, Enarson DA, Nunn AJ; Study C Trial Group (2011):
Efficacy and safety of a 4-drug fixed-dose combination regimen compared with separate drugs for treatment of pulmonary tuberculosis: the Study C randomized controlled trial.
JAMA 305(14), 1415-23
- Lin HH, Ezzati M, Murray M (2007):
Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis.
PLoS Med 4(1), e20
- Lindner, U: Gesundheitspolitik in der Nachkriegszeit, Großbritannien und die Bundesrepublik Deutschland im Vergleich. 1. Auflage; Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH, München 2004, 137
- Ling DI, Pai M, Davids V, Brunet L, Lenders L, Meldau R, Calligaro G, Allwood B, van Zyl-Smit R, Peter J, Bateman E, Dawson R, Dheda K (2011):
Are interferon- γ release assays useful for diagnosing active tuberculosis in a high-burden setting?
Eur Respir J 38(3), 649-56
- Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C (2008):
Alcohol Use as a Risk Factor for Tuberculosis -- A Systematic Review.
BMC Public Health 8, 289
- Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Dye C, Raviglione M (2009):
Drivers of tuberculosis epidemics: The role of risk factors and social determinants.
Soc Sci Med 68, 2243–2244
- Lungeninformationsdienst (2012):
<http://www.lungeninformationsdienst.de/krankheiten/infektionen/tuberkulose/therapien/index.html>
(Zugriff am 18.7.2012)

- Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Hölscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovic I, Duarte R, Cirillo DM; C. Lange (2009):
LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement.
Eur Respir J 33(5), 956-73
- Mahomed H, Hawkrige T, Verver S, Abrahams D, Geiter L, Hatherill M, Ehrlich R, Hanekom WA, Hussey GD (2011):
The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold® in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa.
PLoS One 6(3), e17984
- Matthys H, Seeger W: *Klinische Pneumologie*. 4. Auflage; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2008: 351-352
- McKinney JD, Höner zu Bentrup K, Muñoz-Elías EJ, Miczak A, Chen B, Chan WT, Swenson D, Sacchetti JC, Jacobs WR Jr, Russell DG (2000):
Persistence of Mycobacterium tuberculosis in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate lyase.
Nature 406(6797), 735-8
- Means TK, Wang S, Lien E, Yoshimura A, Golenbock DT, Fenton MJ (1999):
Human toll-like receptors mediate cellular activation by Mycobacterium tuberculosis.
J Immunol 163, 3920–3927
- Menzies D, Joshi R, Pai M (2007):
Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings.
Int J Tuberc Lung Dis 11(6), 593–597
- Metcalfe JZ, Cattamanchi A, Vittinghoff E, Ho C, Grinsdale J, Hopewell PC, Kawamura LM, Nahid P (2010):
Evaluation of quantitative IFN-gamma response for risk stratification of active tuberculosis suspects.
Am J Respir Crit Care Med 181(1), 87-93
- Metcalfe JZ, Everett CK, Steingart KR, Cattamanchi A, Huang L, Hopewell PC, Pai M (2011):
Interferon- γ release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis.
J Infect Dis 204(4), 1120-9
- Migliori GB, Richardson MD, Lange C (2008):
Of blind men and elephants: making sense of extensively drug-resistant tuberculosis.
Am J Respir Crit Care Med 178(10), 1000-1
- Mitchinson DA (1979):
Basic Mechanisms of Chemotherapy.
Chest 76, 771-781

- Mitchinson DA (1985):
The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy.
Tubercle 66, 219-225
- Mitchinson DA (1998):
How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis.
Int J Tuberc Lung Dis 2(1), 10-5
- Moore DA, Evans CA, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A, Sanchez E, Piñedo Y, Saravia JC, Salazar C, Oberhelman R, Hollm-Delgado MG, LaChira D, Escombe AR, Friedland JS (2006):
Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB.
N Engl J Med 355(15), 1539-50
- Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Okada M, Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, Mazurek GH, Tsuyuguchi I (2004):
Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens.
Am J Respir Crit Care Med 170(1), 59-64
- Moulding T, Dutt AK, Reichman LB (1995):
Fixed-dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance.
Ann Intern Med 122(12), 951-4
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions:
Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control;
Royal College of Physicians (UK), London 2006, 32
- Nguyen Tle H, Luu TL, Kobayashi N, Shimbo T, Sakurada S, Pham HT, Le TH, Do BT, Hijikata M, Matsushita I, Nguyen VH, Higuchi K, Harada N, Keicho N (2011):
Analysis of factors lowering sensitivity of interferon- γ release assay for tuberculosis.
PLoS One 6(8), e23806
- Nienhaus A, Schablon A, Diel R (2008):
Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection--analysis of discordant results, when compared to the tuberculin skin test.
PLoS One 3(7), e2665
- Nienhaus A, Loddenkemper R, Hauer B, Wolf N, Diel R (2008_b):
Latent tuberculosis infection in healthcare workers--evaluation of an Interferon-gamma release assay
Pneumologie 61(4), 219-23.
- Nienhaus A, Schablon A, Costa JT, Diel R (2011):
Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies
BMC Health Serv Res 11, 247
Noss EH, Pai RK, Sellati TJ, Radolf JD, Belisle J, Golenbock DT, Boom WH, Harding CV (2001):
Toll-like receptor 2-dependent inhibition of macrophage class II MHC expression and antigen processing by 19-kDa lipoprotein of *Mycobacterium*

- tuberculosis.
J Immunol 67(2), 910-8
- O'Neal S, Hedberg K, Markum A, Schafer S. (2009):
Discordant tuberculin skin and interferon-gamma tests during contact investigations: a dilemma for tuberculosis controllers.
Int J Tuberc Lung Dis 13(5), 662-4
- Orme IM, Roberts AD, Griffin JP, Abrams JS (1993):
Cytokine secretion by CD4 T lymphocytes acquired in response to Mycobacterium tuberculosis infection.
J Immunol 151(1), 518-25
- Pablos-Méndez A, Raviglione MC, Laszlo A, Binkin N, Rieder HL, Bustreo F, Cohn DL, Lambregts-van Weezenbeek CS, Kim SJ, Chaulet P, Nunn P (1998):
Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. N Engl J Med 338(23), 1641-9
- Pai M, Menzies D (2007):
Interferon-gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis?
Clin Infect Dis 44(1), 74-7
- Pai M, Zwerling A, Menzies D (2008):
Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update.
Ann Intern Med 149(3), 177-84
- Park SY, Jeon K, Um SW, Kwon OJ, Kang ES, Koh WJ (2009):
Clinical utility of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test for the diagnosis of active pulmonary tuberculosis.
Scand J Infect Dis 41(11-12), 818-22
- Polzin A, Pletz M, Erbes R, Raffenberg M, Mauch H, Wagner S, Arndt G, Lode H (2003):
Procalcitonin as a diagnostic tool in lower respiratory tract infections and tuberculosis.
Eur Respir J 21(6), 939-43
- Pschyrembel W: Klinisches Wörterbuch. 253. Auflage; hrsg. v. Walter de Gruyter & Co.; Walter de Gruyter, Berlin 1977, 394
- Raby E, Moyo M, Devendra A, Banda J, De Haas P, Ayles H, Godfrey-Faussett P (2008):
The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN-gamma release assay in Zambian adults with active tuberculosis.
PLoS One 3(6), e2489
- Ramaswamy S, Musser JM (1998):
Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in Mycobacterium tuberculosis: 1998 update.
Tuber Lung Dis 79(1), 3-29
- Ravn P, Munk ME, Andersen AB, Lundgren B, Lundgren JD, Nielsen LN, Kok-Jensen A, Andersen P, Weldingh K (2005):

- Prospective evaluation of a whole-blood test using Mycobacterium tuberculosis-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis.
Clin Diagn Lab Immunol 12(4), 491-6
- Reed MB, Domenech P, Manca C, Su H, Barczak AK, Kreiswirth BN, Kaplan G, Barry CE 3rd (2004):
A glycolipid of hypervirulent tuberculosis strains that inhibits the innate immune response.
Nature 431(7004), 84-7
- Richeldi L (2006):
An update on the diagnosis of tuberculosis infection.
Am J Respir Crit Care Med 174(7), 736-42.
- Richeldi L, Losi M, D'Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, Codeluppi M, Cocchi S, Prati F, Paci V, Meacci M, Meccugni B, Rumpianesi F, Roversi P, Cerri S, Luppi F, Ferrara G, Latorre I, Gerunda GE, Torelli G, Esposito R, Fabbri LM (2009):
Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients.
Chest 136(1), 198-204
- Rieder H:
Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control; International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris 1999, 80-82
- Rinder H, Mieskes KT, Tortoli E, Richter E, Casal M, Vaquero M, Cambau E, Feldmann K, Löscher T (2001):
Detection of embB codon 306 mutations in ethambutol resistant Mycobacterium tuberculosis directly from sputum samples: a low-cost, rapid approach.
Mol Cell Probes 15(1), 37-42
- RKI (Robert Koch-Institut).
Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Heft 35: Tuberkulose;
Robert Koch-Institut, Berlin 2006, 15
- RKI (Robert Koch-Institut).
Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2010;
Robert Koch-Institut, Berlin 2010, 46-53
- Rutherford ME, Nataprawira M, Yulita I, Apriani L, Maharani W, van Crevel R, Hill PC, Alisjahbana B (2012):
QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay vs. tuberculin skin test in Indonesian children living with a tuberculosis case.
Int J Tuberc Lung Dis, im Druck
- Sadatsafavi M, Shahidi N, Marra F, FitzGerald MJ, Elwood KR, Guo N, Marra CA (2010):
A statistical method was used for the meta-analysis of tests for latent TB in the absence of a gold standard, combining random-effect and latent-class methods to estimate test accuracy
J Clin Epidemiol 63(3), 257-69
- Sauzullo I, Mengoni F, Lichtner M, Rossi R, Massetti AP, Mastroianni CM, Vullo V (2008):

- QuantiFERON-TB Gold and selected region of difference 1 peptide-based assays for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a cohort of patients enrolled with suspected tuberculosis.
Diagn Microbiol Infect Dis 62(4), 395-401
- Scanga CA, Mohan VP, Joseph H, Yu K, Chan J, Flynn JL (1999):
Reactivation of latent tuberculosis: variations on the Cornell murine model.
Infect Immun 67(9), 4531-8
- Scanga CA, Mohan VP, Tanaka K, Alland D, Flynn JL, Chan J (2001):
The inducible nitric oxide synthase locus confers protection against aerogenic challenge of both clinical and laboratory strains of *Mycobacterium tuberculosis* in mice.
Infect Immun 69(12), 7711-7
- Schaberg T, Forßbohm M, Kirsten D, Loddenkemper R, Rieder H, Urbanczik R (2001):
Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter.
Pneumologie 55, 494-511
- Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, Greinert U, Hauer B, Lange C, Magdorf K, Loddenkemper R (2012):
Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter
Pneumologie 66(3), 133-71
- Schablon A, Diel R, Diner G, Anske U, Pankow W, Ringshausen FC, Nienhaus A (2011):
Specificity of a whole blood IGRA in German nursing students.
BMC Infect Dis 11, 245
- Schölling S, Bauer T, Müller S, Tröger I, Bartling A, Gillissen A, Schultze-Werninghaus G (1997):
Differentialdiagnose kaverner Lungenstrukturen.
Internist 38, 858–861
- Schön T, Elias D, Moges F, Melese E, Tessema T, Stendahl O, Britton S, Sundqvist T (2003):
Arginine as an adjuvant to chemotherapy improves clinical outcome in active tuberculosis.
Eur Respir J 21(3), 483-8
- Schwartz R, Nervi S. (2007):
Erythema nodosum: a sign of systemic disease.
Am Fam Physician 75(5), 695-700
- Scorpio A, Zhang Y (1996):
Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus.
Nat Med 2(6), 662-7
- Selekler K, Erbençi A, Saribaş O, Onol B (1983):
Giant calcified and ossified midbrain tuberculoma. Case report.
J Neurosurg 58(1), 133-5

- Serbina NV, Flynn JL (1999):
Early emergence of CD8(+) T cells primed for production of type 1 cytokines in the lungs of Mycobacterium tuberculosis-infected mice.
Infect Immun 67(8), 3980-8
- Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, Bossink A, Dheda K, Diel R, Dominguez J, Lipman M, Nemeth J, Ravn P, Winkler S, Huitric E, Sandgren A, Manissero D (2011):
Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis.
Eur Respir J 37(1), 100-11
- Shafer RW, Edlin BR (1996):
Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade.
Clin Infect Dis 22(4), 683-704
- Siegenthaler, W: Siegenthalers Differenzialdiagnose. 19. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2005, 45
- Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council (1991):
Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis.
Am J Respir Crit Care Med 143, 697-8
- Siqueira HR, Freitas FA, Oliveira DN, Barreto AM, Dalcolmo MP, Albano RM (2009):
Isoniazid-resistant Mycobacterium tuberculosis strains arising from mutations in two different regions of the katG gene.
J Bras Pneumol 35(8), 773-9
- Sørensen AL, Nagai S, Houen G, Andersen P, Andersen AB (1995):
Purification and characterization of a low-molecular-mass T-cell antigen secreted by Mycobacterium tuberculosis.
Infect Immun 63(5), 1710-7
- Sotgiu G, Lange C, Migliori GB: Pulmonary Tuberculosis; in: ERS handbook Respiratory Medicine; hrsg. v. Palange P, Simonds A u.a.; European Respiratory Society, Lausanne 2010, 200-201
- Steenken jr W, Meade GM, Wolinsky E, Coates jr EO (1952):
Demonstration of increased drug resistance of tubercle bacilli from patients treated with hydrazines of isonicotinic acid.
Am Rev Tuberc 65, 754-758
- Stevenson CR, Critchley JA, Forouhi NG, Roglic G, Williams BG, Dye C, Unwin NC (2007):
Diabetes and the risk of tuberculosis: a neglected threat to public health?
Chronic Illn 3(3), 228-45
- Suhail A (2011):
Pathogenesis, Immunology, and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection
Clin Dev Immunol 2011, 1-11
- Sun L, Xiao J, Miao Q, Feng WX, Wu XR, Yin QQ, Jiao WW, Shen C, Liu F, Shen D, Shen AD (2011):

- Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis.
FEMS Immunol Med Microbiol 63(2), 165-73
- Taki-Eddin L, Monem F (2012):
Utility of an interferon-gamma release assay as a potential diagnostic aid for active pulmonary tuberculosis.
J Infect Dev Ctries 6(1), 67-72
- Telenti A, Imboden P, Marchesi F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, Matter L, Schopfer K, Bodmer T (1993):
Detection of rifampicin-resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis.
Lancet 341(8846), 664-5.
- Thomas B, Pugalenthil A, Patel H, Woltmann G, Bankart J, Hoskyns W (2011):
Concordance between tuberculin skin test and interferon- γ assay and interferon- γ response to mitogen in pediatric tuberculosis contacts.
Pediatr Pulmonol 46(12), 1225-32
- Thomas TA, Mondal D, Noor Z, Liu L, Alam M, Haque R, Banu S, Sun H, Peterson KM (2010):
Malnutrition and helminth infection affect performance of an interferon gamma-release assay.
Pediatrics 126(6), e1522-9
Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F (2005):
Influence of bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size?
Clin Infect Dis 40(2), 211-7
- Tsicopoulos A, Hamid Q, Varney V, Ying S, Moqbel R, Durham SR, Kay AB (1992):
Preferential messenger RNA expression of Th1-type cells (IFN-gamma+, IL-2+) in classical delayed-type (tuberculin) hypersensitivity reactions in human skin.
J Immunol 148(7), 2058-61
- Tufariello JM, Chan J, Flynn JL (2003):
Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection.
Lancet Infect Dis 3(9), 578-90
- Ugajin M, Miwa S, Shirai M, Ohba H, Eifuku T, Nakamura H, Suda T, Hayakawa H, Chida K (2011):
Usefulness of serum procalcitonin levels in pulmonary tuberculosis.
Eur Respir J 37(2), 371-5
- UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 2010). Report on the global aids epidemic 2010. UNAIDS/10.11E | JC1958E
- van Soolingen D, Hoogenboezem T, de Haas PE, Hermans PW, Koedam MA, Teppema KS, Brennan PJ, Besra GS, Portaels F, Top J, Schouls LM, van Embden JD (1997):
A novel pathogenic taxon of the Mycobacterium tuberculosis complex, Canetti: characterization of an exceptional isolate from Africa.
Int J Syst Bacteriol 47(4), 1236-45
- Veen J, Raviglione M, Rieder HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M, Zalesky R (1998):

- Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe.
Eur Respir J 12, 507
- Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, Tabarsi P, Ghanavi J, Ziazarifi AH, Hoffner SE (2009):
Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran.
Chest 136(2), 420-5
- Vesenbeckh SM, Schönfeld N, Mauch H, Bergmann T, Wagner S, Bauer TT, Rüssmann H (2012):
The use of interferon gamma release assays in the diagnosis of active tuberculosis.
Tuberc Res Treat 768723
- Vidal R, Martin-Casabona N, Juan A, Falgueras T, Miravittles M (1996):
Incidence and significance of acid-fast bacilli in sputum smears at the end of antituberculous treatment.
Chest 109(6), 1562-5
- Vinton P, Mhrshahi S, Johnson P, Jenkin GA, Jolley D, Biggs BA (2009):
Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and tuberculin skin test for identification of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection.
Infect Control Hosp Epidemiol 30(3), 215-21
- Wayne LG, Lin KY (1982):
Glyoxylate metabolism and adaptation of Mycobacterium tuberculosis to survival under anaerobic conditions
Infect Immun 37(3), 1042-9
- Weis SE, Slocum PC, Blais FX, King B, Nunn M, Matney GB, Gomez E, Foresman BH (1994):
The effect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis.
N Engl J Med 330(17), 1179-84
- WHO (World Health Organization, 1997). Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. WHO/TB/97.220, 25-27
- WHO (World Health Organization, 2001). Guidelines on Standard Operating Procedures for Laboratory Diagnosis of HIV-Opportunistic Infections. SEA-HLM-332, 12-14
- WHO (World Health Organization, 2006). The Stop TB Strategy. WHO/HTM/TB/2006.368, 1-18
- WHO (World Health Organization, 2008). The top 10 causes of death. Fact sheet no 310. Updated June 2011.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html> (Zugriff am 18.7.11)
- WHO (World Health Organization, 2009). Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. WHO/HTM/TB/2009.426, 5-11
- WHO (World Health Organization, 2010). Global tuberculosis control report 2010. WHO/HTM/TB/2010.7, 5-171

WHO (World Health Organization, 2011). Global tuberculosis control: WHO report 2011. WHO/HTM/TB/2011.16, 61-64

Winqvist N, Björkman P, Norén A, Miörner H (2009):
Use of a T cell interferon gamma release assay in the investigation for suspected active tuberculosis in a low prevalence area.
BMC Infect Dis 9, 105

Wolf AJ, Desvignes L, Linas B, Banaiee N, Tamura T, Takatsu K, Ernst JD (2008):
Initiation of the adaptive immune response to Mycobacterium tuberculosis depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs.
J Exp Med 205(1), 105-15

Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG (1986):
Update: the radiographic features of pulmonary tuberculosis.
AJR Am J Roentgenol 146(3), 497-506

Wrighton-Smith P, Zellweger JP (2006):
Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection.
Eur Respir J 28(1), 45-50

Zhang H, Bi LJ, Li CY, Sun ZG, Deng JY, Zhang XE (2009):
Mutations found in the pncA gene of Mycobacterium tuberculosis in clinical pyrazinamide-resistant isolates from a local region of China.
J Int Med Res 37(5), 1430-5

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.....	26
Abbildung 2.....	30
Abbildung 3.....	31
Abbildung 4.....	37
Abbildung 5.....	37
Abbildung 6.....	37
Abbildung 7.....	51
Abbildung 8.....	53
Abbildung 9.....	54
Abbildung 10.....	55

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.....	25
Tabelle 2.....	30
Tabelle 3.....	32
Tabelle 4.....	41
Tabelle 5.....	43
Tabelle 6.....	44
Tabelle 7.....	45
Tabelle 8.....	45
Tabelle 9.....	46
Tabelle 10.....	47
Tabelle 11.....	48
Tabelle 12.....	49
Tabelle 13.....	56
Tabelle 14.....	60
Tabelle 15.....	62
Tabelle 16.....	69

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Andreas für die Bereitstellung des interessanten Themas, die Hilfestellung und die gute Betreuung der gesamten Arbeit.

Allen Mitarbeitern der Lungenfachklinik Immenhausen, vor allem Dr. med. Hammerl und Frau Schmeiser, danke ich für ihre freundliche Unterstützung und jederzeitige Hilfe beim Heraussuchen der Patientenakten und in administrativen Angelegenheiten.

An der Abteilung für Medizinische Mikrobiologie danke ich Prof. Dr. med. Groß für die Bereitstellung der Materialien, Frau Zimmermann für die fachliche Unterstützung und Frau Wessel sowie Frau Scholz und Dr. Bader für ihre Hilfe bei der Dokumentation und Auswertung der Testverfahren.

Ganz besonderen Dank verdient Robyn Kosinsky, welche durch ihre hervorragenden Kenntnisse maßgeblich zu der vorliegenden Arbeit beigetragen hat.

Außerdem danke ich meinem Vater, meinen Kommilitonen Nils und Ernest sowie Freunden, die Korrektur gelesen haben.

Lebenslauf

Als Sohn des Chirurgen Dr. med. Thomas Saul und seiner Ehefrau Ute Saul, geb. Zetzmann, wurde ich, Dominik Saul, am 05.02.1988 in Goslar geboren.

1994 wurde ich in der Helfenstein-Grundschule Weimar eingeschult und besuchte diese bis 1998. Von 1998 bis 2007 besuchte ich das Engelsburg-Gymnasium in Kassel und legte dort das Abitur ab.

Im Oktober 2007 nahm ich das Medizinstudium an der Georg-August-Universität in Göttingen auf. Im Verlauf absolvierte ich 2009 das Physikum.

Das praktische Jahr begann ich im August 2012 und beendete es im Juli 2013.