

# Empfehlungen für das Tuberkulosescreening vor Gabe von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen

## Recommendations for Tuberculosis Screening Before Initiation of TNF- $\alpha$ -Inhibitor Treatment in Rheumatic Diseases

### Autoren

R. Diel<sup>1,3</sup>, B. Hauer<sup>1</sup>, R. Loddenkemper<sup>1</sup>, B. Manger<sup>2,4</sup>, K. Krüger<sup>2,5</sup>

### Institute

- <sup>1</sup> Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose, Berlin
- <sup>2</sup> Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Berlin
- <sup>3</sup> Weiterbildungsstudiengang Public Health, Universitätsklinikum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- <sup>4</sup> Medizinische Klinik III, Universität Erlangen-Nürnberg
- <sup>5</sup> Rheumatologisches Praxiszentrum St. Bonifatius, München

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0029-1214673  
Pneumologie 2009; 63:  
329–334 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Robert Loddenkemper**  
Deutsches Zentralkomitee zur  
Bekämpfung der Tuberkulose  
Lungenklinik Heckeshorn  
HELIOS Klinikum  
Emil von Behring  
Walterhöferstr. 11  
14165 Berlin  
rloddenkemper@  
dzk-tuberkulose.de

### Zusammenfassung

Aufgrund des erhöhten Tuberkulose-(TB)-risikos beim Einsatz von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis und anderer Autoimmunkrankheiten sollte bei allen Patienten vor anti-TNF- $\alpha$ -Therapie eine aktive TB ausgeschlossen werden und ein Screening auf das Vorliegen einer latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) erfolgen. Das Screening sollte eine Röntgen-Thorax-Aufnahme, eine sorgfältige Anamnese und die Durchführung eines hoch-spezifischen Interferon-Gamma-Tests (IGRA) umfassen.<sup>1</sup> Da sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Tuberkulin-Hauttest-(THT)-Ergebnisse in diesen Patientengruppen erwartet werden können, wird der früher durchgeführte THT nur noch in Ausnahmefällen empfohlen. Die Behandlung der LTBI umfasst in aller Regel eine Chemoprävention mit Isoniazid (INH) über 9 Monate.

### Hintergrund

Die Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- $\alpha$ -Inhibitoren Infliximab, Etanercept und Adalimumab haben sich hervorragend in der Behandlung chronisch-entzündlicher Erkrankungen, insbesondere der rheumatoiden Arthritis (RA), der Spondylarthropathien, des M. Crohn und der Psoriasis, bewährt. Allerdings kann eine TNF- $\alpha$ -Inhibitor-Therapie die Reaktivierung einer latenten Infektion mit *M. tuberculosis*-Komplex (MTB) begünstigen. Ihr Einsatz ist somit mit einem erhöhten Tuberkulose (TB)-Risiko verbunden. Experimentelle Studien an Mäusen haben die Bedeutung des TNF- $\alpha$ , eines pleiotropen Zytokins, als Schlüsselkomponente in der Bildung der pro-

### Abstract

Due to the increased risk of tuberculosis (TB) under treatment with TNF- $\alpha$ -inhibitors for rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases, precautionary measures are required before initiating TNF- $\alpha$ -inhibitor therapy. Patients should have active TB ruled out and screening for latent TB infection should be performed. The screening should include chest X-ray, complete medical history, and the administration of a highly specific Interferon- $\gamma$ -Release Assay (IGRA).<sup>1</sup> As tuberculin skin test (TST) results can be expected to be either false-positive or false-negative in these patients, the TST, as commonly performed in the past, is recommended only for exceptional situations. For chemopreventive treatment of latent TB infection (LTBI), isoniazid is usually given for 9 months.

tektiven Granulomformation bei Infektion mit MTB aufgezeigt. Allerdings werden MTB im Granulom lediglich in Schach gehalten, jedoch nicht abgetötet [1].

Aus dem Einsatz der anti-TNF-monoklonalen Antikörper (mAB) Infliximab und Adalimumab ist bekannt, dass, u. a. durch direkte Neutralisierung des TNF- $\alpha$ , die Granulomarchitektur zerstört werden kann. Etanercept, ein lösliches TNF- $\alpha$ -Rezeptor-Fusionsprotein, das aus zwei extrazellulären Domänen des humanen p75-TNF- $\alpha$ -Rezeptors und einem Fc-Fragment des humanen Immunglobulin G1 besteht, soll die Integrität des TB-Granuloms in geringerem Ausmaß beeinträchtigen als die monoklonalen Antikörper Infliximab und Adalimumab. Als möglicher Grund hierfür wird

<sup>1</sup> In Zukunft soll die bisherige Abrechenbarkeit der IGRA-Tests über Analogziffern durch eigene EBM-Ziffern abgelöst werden.

<sup>1</sup> In the future, the reimbursement of IGRA tests under an analogue procedure code is expected to be formalized by the application of a code specific to the TB-IGRA procedure.

die fehlende Aktivierung des Komplementsystems durch Etanercept und die damit geringere Toxizität dieser Substanz für TNF- $\alpha$ -exprimierende Immunzellen vermutet [2].

Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis führte in den USA der Einsatz von Infliximab zu einem mindestens 8-fach höheren Risiko, an einer TB zu erkranken, als bei unbehandelten RA-Patienten (Inzidenz 52,2 vs. 6,2/100 000 [3]). Die Reaktivierungsgefahr beim Einsatz von Etanercept ist offensichtlich zwar geringer als unter Infliximab (Inzidenz 28 vs. 54/100 000), beträgt gegenüber dem o.a. Basisrisiko unbehandelter RA-Patienten aber immer noch mindestens das Vierfache [2], wobei prospektive kontrollierte Vergleichsstudien bislang jedoch fehlen. Die meisten TB-Fälle treten für gewöhnlich in der frühen Phase der Behandlung auf [4], im Mittel nach 12 Wochen und in 98% innerhalb der ersten 6 Monate [5]; es wurde jedoch auch über Erkrankungen erst nach 2 Jahren berichtet [6]. Die Tuberkulose ist dabei häufig extrapulmonal lokalisiert und zeigt oftmals eine schwere Ausprägung (disseminierte Formen) mit erhöhter Letalität [7].

In bisherigen Empfehlungen für das Screening von Patienten vor Beginn einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie wurden unterschiedliche Vorgehensweisen propagiert: Neben einem aktuellen Röntgenthoraxbild und einer sorgfältigen Anamnese wurde ein THT gefordert, wobei in den gemeinsamen Empfehlungen des Paul-Ehrlich-Instituts und des DZK bei der per se als immunsupprimiert zu betrachtenden Patientenpopulation ein Indurationsdurchmesser  $\geq 5$  mm für ausreichend erachtet wurde und bei einer „schwachen“ Induration von unter 5 mm [8] eine Testwiederholung angeraten wurde. Im Gegensatz hierzu wurde bei Furst et al. [9] nur nach frischem engen Kontakt zu einem Patienten mit infektiöser Tuberkulose ein Cut-off von 5 mm als positives Testergebnis gewertet, bei allen anderen Patienten aber erst eine Induration von  $> 10$  mm.

Bei Auffälligkeiten im Röntgenthorax musste unabhängig vom Ergebnis des THT vor Beginn einer chemopräventiven Behandlung eine behandlungsbedürftige, aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden. Neue Testmethoden zur Diagnose einer tuberkulösen Infektion machen es nun erforderlich, die bisherige Screeningstrategie zu aktualisieren und damit zu optimieren.

### Tuberkulosescreening von Patienten mit rheumatoider Arthritis vor Gabe von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren

▼ Bislang stand zur Diagnostik einer LTBI lediglich der Tuberkulin-Hauttest (THT) nach Mantoux zur Verfügung, der die verzögerte allergische Reaktion vom zellvermittelten Typ (Typ IV nach Coombs) nutzt. Ein wichtiger Nachteil des THT ist die Tatsache, dass eine Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM, Syn: Umweltmykobakterien), deren Prävalenz eine große regionale Streubreite zeigt, aufgrund überlappender Antigene der NTM mit MTB ebenfalls zu einer zellulären Reaktion im THT nach Tuberkulininjektion führt.

Darüber hinaus können kreuzreaktive Antigene, welche sowohl in MTB als auch in den BCG-Impfstämmen (BCG = Bacille Calmette-Guérin) vorkommen, zu einem falsch-positiven Ergebnis des THT nach vorangegangener Impfung mit *M. bovis* BCG führen. Die Kreuzreaktivität bei BCG-Geimpften lässt in nur unkalkulierbarer Weise über die Zeit nach. Die Größe eines positiven THT hängt hier u.a. vom Impfstamm ab und ist bei BCG-Geimpften sehr wahrscheinlich erst bei einer Induration  $> 18$  mm nicht auf eine BCG-induzierte Reaktion, sondern auf eine tuberkulöse Infektion zurückzuführen [10]. Daher kann die Interpretation des THT bei

BCG-geimpften Personen nur sehr individuell erfolgen und geht auch bei nachweisbarer intensiver Exposition einer Kontaktperson oft mit einer Unsicherheit einher.

Falsch-negative THT-Ergebnisse können neben Applikationsfehlern infolge zahlreicher Ursachen für eine abgeschwächte individuelle Immunkompetenz auftreten (Übersicht in [11]) und sind bei Erwachsenen prinzipiell bereits ab der sechsten Lebensdekade zu erwarten [12], d.h. zeitlich vor dem Gipfel der Neuerkrankungen einer RA bei Frauen zwischen 55 und 64, bei Männern zwischen 65 und 75 Jahren [13]. Ein wesentlicher Nachteil des THT besteht dabei darin, dass er über keine positive Testkontrolle verfügt, in welcher – wie bei den Interferon-Gamma-Tests (s. u.) – prinzipiell unterschieden werden könnte, ob der negative THT-Befund auf einer möglichen Immunsuppression, einer fehlerhaften Applikation des Tuberkulins oder einer fehlenden MTB-Infektion beruht.

In den vergangenen Jahren gelang auf der Basis der erfolgreichen Genomsequenzierung des *M. tuberculosis* die Entwicklung von Testverfahren, die auf dem Nachweis von Interferon-Gamma beruhen, welches von T-Lymphozyten sezerniert wird, die im Rahmen einer aktuellen oder früheren Infektion mit *M. tuberculosis*-Bakterien (MTB) sensibilisiert wurden. Diese Zellen werden *in vitro* mit spezifischen *M. tuberculosis*-Peptiden (ESAT-6, CFP-10 und TB7.7) stimuliert, welche bei *M. bovis* BCG und den meisten nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) (außer *M. kansasii*, *M. szulgai* und *M. marinum*) fehlen. Die beiden in Deutschland kommerziell erhältlichen IGRA-Tests basieren auf der direkten Messung der Interferon-Gamma-Konzentration im Vollblut (Quantiferon-TB<sup>®</sup> Gold In-Tube, Fa. Cellestis, Australien) bzw. der Bestimmung der Zahl Interferon-Gamma sezernierender T-Lymphozyten aus isolierten peripheren mononukleären Zellen (PBMC) (T-SPOT.TB<sup>®</sup>, Fa. Oxford-Immunitec, Großbritannien). Beide IGRA-Tests haben bei immunkompetenten Personen eine gegenüber dem THT mindestens vergleichbare Sensitivität. Weil ein Referenztest als „Goldstandard“ für die Diagnose der latenten tuberkulösen Infektion nicht existiert, beziehen sich die in den Publikationen veröffentlichten Sensitivitätswerte – je nach verwendetem Testsystem – von bis zu 89% bzw. 97% jedoch lediglich auf den Anteil IGRA-testpositiver Personen mit behandlungsbedürftiger Tuberkulose. Hieraus folgt, dass in Einzelfällen auch mit einem falsch-negativen IGRA-Test gerechnet werden muss, wobei nicht vorhergesagt werden kann, ob in diesen Fällen der THT gleichfalls negativ reagieren würde oder ein diskordantes Resultat (positiver THT bei negativem IGRA) entstehen könnte [14].

Insbesondere bei BCG-geimpften Personen, die noch keine bekannte Exposition gegenüber Tuberkulose hatten, fand sich eine höhere Spezifität von 96–100%, da IGRA-Tests nur die Sensibilisierung gegenüber *M. tuberculosis* und potenziell gegenüber den drei genannten NTM anzeigen. Dies bedeutet, dass – anders als beim THT – keine falsch-positiven Ergebnisse aufgrund einer vorherigen Impfung mit BCG und des Kontaktes mit den häufigsten NTM auftreten.

Die IGRA-Tests weisen darüber hinaus eine bessere Korrelation mit dem Ausmaß des Tuberkulose-Kontaktes (Nähe und Dauer) als der THT auf [15, 16]. *Matulis* et al. zeigten in ihrer prospektiven Studie mit 142 rheumatischen Patienten, dass die positiven QFT-Resultate fünfmal häufiger mit dem Vorhandensein von Risikofaktoren für eine LTBI assoziiert waren als ein positiver THT [17]. Applikationsfehler und Hautalterationen wie beim THT werden beim IGRA vermieden, und der Proband muss nur einmal für die Durchführung des Tests erscheinen. Darüber hinaus tritt

	Interferon-Gamma-Release Assays	Tuberkulin-Hauttest
erwarteter Anteil falsch-negativer Reagenten	gering (aber nicht auszuschließen, da Sensitivität nicht 100%)	höher (wegen höherem durchschnittlichem Lebensalter sowie Immunsuppression)
Beeinflussung durch BCG-Impfung	nein	möglich i. S. einer falsch-positiven Reaktion
Beeinflussung durch Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien	kaum (klinisch wenig relevant)	ja, i. S. einer falsch-positiven Reaktion
Beeinflussung durch höher dosierte Kortikosteroidtherapie	nach derzeitiger Datenlage nicht	ja, i. S. einer falsch-negativen Reaktion
Korrelation mit Expositionsausmaß	++	(+)
Booster-Effekt bei Testwiederholung	nein, da in vitro-Testung	möglich
Interne Kontrolle	vorhanden	nicht vorhanden
wichtige Fehlerquellen	Fehler bei Blutentnahme, Transportfehler, technische Fehler im Labor	Applikations- und Ablesefehler
Differenzierung zwischen frischer und länger zurückliegender Infektion	?	?
Differenzierung zwischen LTBI und aktiver, behandlungsbedürftiger TB	nein	nein

**Tab. 1** LTBI-Screening von Patienten mit rheumatoider Arthritis vor anti-TNF- $\alpha$ -Therapie: Gegenüberstellung Interferon-Gamma-Release Assays und Tuberkulin-Hauttest.

kein Booster-Effekt auf, d.h. der Test kann beliebig wiederholt werden, und die Testauswertung ist objektiv und unabhängig vom Ableser.

Allerdings bedürfen IGRA-Tests eines qualitätsgesicherten Labors und die Vorgaben über Blutentnahme und Transport erfordern eine erprobte Logistik (Entnahme von Venenblut in speziellen Röhrchen, rascher und kältegeschützter Transport ins Labor). Bei Kindern im Vorschulalter kann die Entnahme von Venenblut Probleme aufwerfen (QuantiFERON: 3  $\times$  1 ml; T-SPOT.TB: 1  $\times$  8 ml). Die Kosten für die Durchführung eines IGRA-Tests können zudem diejenigen des THT um ein Mehrfaches übersteigen [18]. IGRA-Tests können in seltenen Fällen nicht interpretierbar sein (sog. „indeterminate results“) und falsch-negative Ergebnisse aufweisen, wenn die Probe keine lebenden oder stimulierbaren T-Lymphozyten enthält. Dies kann Folge eines technischen Laborfehlers (z.B. Einlagerung im Kühlschrank oder Einfrieren vor Inkubation mit resultierender Zellenergie) oder unsachgemäßen Transports sein, aber auch bei schwerer Lymphopenie und Immunsuppression vorkommen.<sup>2</sup>

Bei einem nicht interpretierbaren IGRA-Test, bei dem Personen nicht auf die positive Mitogenkontrolle (Stimulierbarkeit nicht-antigenischer Lymphozyten durch Phytohämagglutinin) reagieren, sollte daher zunächst der Test wiederholt werden, um eine ordnungsgemäße Ausführung sicherzustellen und/oder der andere IGRA durchgeführt werden. Bleibt das Testergebnis bei Wiederholung erneut „unschlüssig“, ist ein Immundefekt in Betracht zu ziehen, so dass das Vorliegen einer MTB-Infektion auf diese Weise nicht beurteilt werden kann [16].

Wie beim THT kann mit IGRA-Tests weder zwischen einer frischen und einer schon länger bestehenden Infektion noch zwischen einer LTBI und einer aktiven Tuberkulose unterschieden werden. Der exakte Zeitpunkt der frühestmöglichen Nachweisbarkeit eines positiven IGRA-Tests ist studienmäßig nicht belegt, dürfte aber dem zeitlichen Ablauf der mit Tuberkulin messbaren Konversion (zwei bis acht Wochen) entsprechen. **Tab. 1** zeigt den THT und die IGRA-Tests im Vergleich.

<sup>2</sup> Ob und inwieweit sich die Rate nicht interpretierbarer Testergebnisse zwischen den beiden IGRA-Verfahren signifikant unterscheidet, wird in weiteren Vergleichsstudien zu klären sein.

Das Risiko, nach frischer MTB-Infektion einmal im Laufe des Lebens an aktiver TB zu erkranken, wurde aufgrund von THT-basierten Reihenuntersuchungen auf maximal 10% geschätzt [20]. Aufgrund der schlechten Spezifität des THT, bei der in die Berechnung des Erkrankungsrisikos zahlreiche falsch-positive Testergebnisse eingegangen sein dürften, sollte das tatsächliche Erkrankungsrisiko aber höher liegen. Hierauf weist eine jüngere Kohortenstudie bei engen Kontaktpersonen hin, bei der eine Progressionsrate der IGRA- (QFT)-Positiven von 14,6% bereits im Zeitraum von 2 Jahren gemessen wurde [21]. Hierdurch kommt dem Screening von Patienten vor dem Einsatz von TNF- $\alpha$ -Blockern durch IGRA-Tests eine besondere Bedeutung zu.

Obgleich die bisherige Datenlage zeigt, dass die Sensitivität der IGRA-Tests bei immunsupprimierten Patienten derjenigen des THT überlegen ist, ist sie jedoch noch nicht definitiv bestimmt, so dass auch ein negatives IGRA-Testergebnis unter sorgfältiger Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes bzw. hilfsweise unter Berücksichtigung der Expositionsintensität der Kontaktperson zum Indexfall eingeordnet werden muss.

Da Kontaktpersonen infektiöser TB-Indexpatienten in der Regel immunkompetent sind, hatte das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) in seinen aktuellen Empfehlungen zu den Umgebungsuntersuchungen [11] einen vollständigen, routinemäßigen Ersatz des THT durch IGRA-Tests noch nicht empfohlen. Stattdessen wurde bei BCG-ungeimpften und kooperativen Personen unter 50 Jahren eine Kombination beider Testverfahren mit primärer Durchführung des THT angestrebt, bei der die Verknüpfung einer hohen THT-Sensitivität mit niedrigem Grenzwert (Indurationsdurchmesser > 5 mm) bei einem positiven Testergebnis mit der hiervon unabhängigen hohen Spezifität eines nachfolgenden IGRA-Tests zu Synergieeffekten führen soll. Diese konditionale Anwendung des IGRA-Tests lediglich als Bestätigungstest eines vorherigen THT ist bei Personen mit chronisch-entzündlichen Immunerkrankungen aber nicht sinnvoll: Aufgrund der in der Regel bestehenden immunsupprimierenden Therapie mit Kortikosteroiden und/oder Methothrexat und unabhängig hiervon möglichen Alterationen der T-Zell-Funktion [22,23] ist bei diesem Patientengut grundsätzlich mit einer hohen Rate an falsch-negativen THT-Resultaten zu rechnen. Neben mehreren Fallberichten, in denen trotz späterer Erkrankung kli-

**Tab. 2** LTBI-Screening von Patienten mit rheumatoider Arthritis vor anti-TNF- $\alpha$ -Therapie; IGRA = Interferon-Gamma Release Assay; THT = Tuberkulin-Hauttest.

<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Anamnese (Immunsuppression, andere Risikofaktoren für TB, frühere LTBI/TB, (berufliche) TB-Kontakte, Herkunft, BCG-Impfstatus, THT/IGRA-Status, Vergleichs-Thoraxröntgenaufnahmen)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ausschluss einer behandlungsbedürftigen Lungentuberkulose: Klinische Untersuchung, IGRA, Röntgen-Thorax in zwei Ebenen, ggf. CT-Thorax, ggf. bakteriologische Untersuchung           <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Falls IGRA negativ, erübrigt sich in der Regel Chemoprävention</li> <li>→ Falls IGRA positiv, nach Ausschluss einer behandlungsbedürftigen TB chemopräventive Therapie (s. Text)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Bei röntgenologischen Zeichen einer durchgemachten, aber un- bzw. unzureichend behandelten Tuberkulose ohne Anhalt für Aktivität (kalzifizierte Knötchen, Spitzenfibrose, Pleuraschwielen), unabhängig vom Ergebnis eines IGRA-Tests, chemopräventive Therapie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ergänzender THT nur sinnvoll, falls           <ul style="list-style-type: none"> <li>– trotz eines negativen IGRA's frühere enge Exposition gegenüber einem Patienten mit infektiöser Lungentuberkulose anamnestisch plausibel ist, eine BCG-Impfung unter Berücksichtigung der Impfpolitik im jeweiligen Herkunftsland des Patienten unwahrscheinlich ist und/oder</li> <li>– ein IGRA-Test auch in der Wiederholung unbestimmbar ist.</li> <li>→ in diesen Fällen bestimmt ein positiver THT das weitere Vorgehen</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ In jedem Falle: umfassende Aufklärung der Patienten über erhöhtes Tuberkulose-Risiko unter anti-TNF-<math>\alpha</math>-Therapie sowie über mögliche Symptome und Notwendigkeit umgehender ärztlicher Abklärung. Unter anti-TNF-<math>\alpha</math>-Therapie (auch unter bzw. nach Chemoprävention) regelmäßige Abfrage tuberkulosetypischer Symptome und ggf. Veranlassung weiterführender Untersuchungen</li> </ul>

nisch und radiologisch zuvor völlig unauffällige Patienten [24], aber auch Patienten mit den radiologischen Zeichen einer früheren TB [25], einen negativen Hauttest aufwiesen, liegen hierzu inzwischen zahlreiche größere Studien vor:

Raval et al. [26] analysierten die zwischen dem 1. November 2001 und 30. Mai 2006 bei der U.S. Food and Drug Administration eingegangenen 130 Spontanmeldungen von TB bei Patienten mit Infliximab-Therapie. In der Untergruppe von 67 Fällen, die zuvor einen THT erhalten hatten, waren 34 Patienten (51%) vor Beginn der Infliximab-Therapie THT-negativ.

Ponce de Leon et al. [27] fanden in ihrer Studie mit 112 konsekutiven RA-Patienten und 96 gesunden Kontrollpersonen eine deutlich niedrigere THT-Positivität der RA-Patienten; 79 RA-Patienten (70,6%) hatten einen negativen THT im Vergleich zu 25 (26%) in der Kontrollgruppe.

In der Studie von Vassilopoulos et al. [28] mit 70 Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis waren 4 von 16 T-Spot.TB-Positiven gleichzeitig THT-negativ. 41% der 70 Patienten hatten Prednisolon (im Mittel  $6,8 \pm 5,2$  mg/die) über einen mittleren Zeitraum von 26 Monaten erhalten, dessen fortlaufende Gabe mit einer THT-negativ-/T-Spot.TB-positiv-Diskordanz assoziiert war.

Sellam et al. [29] untersuchten 13 von 68 Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen, von denen 5 Patienten mit einem positiven Elispot-Test einen negativen THT (38,5%) aufwiesen.

Bartalesi et al. [30] fanden unter 393 konsekutiven Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen, davon 310 unter immunsuppressiver Therapie, 13 Patienten mit einem positiven QuantiFERON-Test und gleichzeitig negativem THT (3,3%). Aufgrund der zu erwartenden kutanen Anergie bei RA-Patienten empfehlen manche Experten die Durchführung eines zweiten,

nachgeschalteten THTs, der nachweislich die Rate positiver Reagenten bei RA-Patienten erhöht [31,32]. Dieses Vorgehen erscheint – neben Praktikabilitätsgründen – jedoch nicht als sinnvoll, da ein positiver Zweittest bei initial negativem Testausfall aufgrund der Boosterproblematik nicht sicher als Ausdruck einer tuberkulösen Infektion gewertet werden kann.

Hieraus ergibt sich, dass nach Ausschluss einer aktiven Lungentuberkulose durch Röntgen-Thorax und sorgfältige klinische Untersuchung bzw. Befragung nach eventuellen TB-assoziierten Symptomen primär ein IGRA-Test durchgeführt werden sollte. Sollte dieser negativ sein, erübrigt sich in der Regel eine anschließende Chemoprävention (s. **Tab. 2**).

Nur in Ausnahmefällen, wenn trotz eines negativen IGRA-Tests eine frühere enge Exposition gegenüber einem Patienten mit infektiöser Lungentuberkulose anamnestisch plausibel gemacht werden kann, eine BCG-Impfung unter Berücksichtigung der Impfpolitik im jeweiligen Herkunftsland des Patienten (BCG-Impfatlas unter [www.BCGatlas.org](http://www.BCGatlas.org)) unwahrscheinlich und/oder ein IGRA-Test auch in der Wiederholung unbestimmbar ist, ist ein ergänzend durchgeführter THT sinnvoll und könnte dann zu einem höheren prädiktiven Wert des LTBI-Screenings als Grundlage für die Entscheidung zu einer präventiven Chemotherapie beitragen [33] (s. **Tab. 2**). Als alternatives Vorgehen kommt in diesen speziellen Fällen auch ein simultanes Screening mittels IGRA und THT in Frage, wobei bei negativem IGRA, aber positivem THT, dann das Ergebnis des THT das weitere Vorgehen bestimmt.

Die neuen Schweizer Konsensempfehlungen [34] zum TB-Screening vor anti-TNF- $\alpha$ -Therapie verzichten jedoch auch in diesen Einzelfällen auf den Einsatz eines THT und beschränken sich lediglich auf die Vorgeschichte des Patienten. Dieser restriktive Ansatz hilft nicht nur, die Zahl vermeidbarer TB-Fälle bei diesen vulnerablen Patienten auf ein Minimum zu reduzieren, sondern auch unnötige präventive Therapien zu vermeiden, die aufgrund ihrer Hepatotoxizität eines regelmäßigen klinischen und laborparametrischen Monitorings bedürfen.

Als weitere Indikation zur Chemoprävention vor anti-TNF- $\alpha$ -Therapie werden unabhängig vom Ergebnis eines IGRA-Tests röntgenologische Zeichen einer durchgemachten, aber unbehandelten Tuberkulose ohne Anhalt für Aktivität (kalzifizierte Knötchen, Spitzenfibrose, Pleuraschwielen) betrachtet [33,34]. Hier ist anzumerken, dass die Röntgen-Thorax-Untersuchung als Screeningmethode zum Nachweis einer behandlungsbedürftigen Tuberkulose eine unbefriedigende Sensitivität und Spezifität hat und die Rate richtungsweisender Befunde bei LTBI vermutlich lediglich bei 10–20% liegt [35–37]. Bei unklaren radiologischen Befunden kann die ergänzende Durchführung einer Computertomografie, ggf. in hochauflösender Technik (HRCT), dazu beitragen, Befunde einzuordnen und Aussagen über eine mögliche Aktivität zu treffen [36]. Ob das HRCT einen festen Platz in der LTBI-Screeningstrategie von anti-TNF- $\alpha$ -Kandidaten erhalten sollte, kann zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht abschließend beurteilt werden.

### Chemopräventive Therapie

▼ Durch ein routinemäßiges TB-Screening vor Beginn einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie und eine chemopräventive Therapie lässt sich die Rate behandlungsbedürftiger Tuberkulosen deutlich senken. Aufgrund der umfassenden Datenlage zu Effizienz und Verträglichkeit ist die chemopräventive Therapie der Wahl die Gabe von Isoniazid mit einer Tagesdosis von 5 mg/kg Körpergewicht

(maximal 300 mg) für neun Monate (Einzelheiten s. [39]). Bei Isoniazid-Resistenz oder -Unverträglichkeit kann alternativ eine Chemoprävention mit Rifampicin über vier Monate erfolgen, wobei dieses Regime für Patienten unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie nicht ausreichend evaluiert ist [37,38]. Darüber hinaus ist auf die möglichen vielfältigen Arzneimittelinteraktionen zu achten [40]. Zum Abschluss der chemopräventiven Therapie empfiehlt sich die Durchführung eines Kontroll-Röntgenthorax.

Der beste Zeitpunkt für den Beginn einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie bei Patienten, die sich einer INH-Chemoprävention unterziehen, ist unbekannt [7]. Eine Therapie mit TNF- $\alpha$ -Blockern sollte idealerweise nach Abschluss der INH-Chemoprävention oder aber, sofern der klinische Befund dies nicht zulässt, frühestens 1–2 Monate nach Einleitung der Chemoprävention begonnen werden, um abschätzen zu können, ob im fortlaufenden Monitoring die Chemoprävention gut vertragen und damit fortgeführt werden kann [4,37]. Bei guter Adhärenz ist auch bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen mit einer Effektivität der INH-Therapie von ca. 80% zu rechnen [38,41].

### Kontrolle unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie

Da es selbst nach abgeschlossener Therapie einer aktiven Tuberkulose sowie unter bzw. nach chemopräventiver Therapie einer LTBI unter anti-TNF- $\alpha$ -Therapie zur Entwicklung einer aktiven Tuberkulose kommen kann [26,32,41], sollte im Rahmen der routinemäßigen Kontrollen auch immer nach tuberkuloseverdächtigen Symptomen gefragt werden.

Die umfassende Aufklärung der betroffenen Personen über ihr erhöhtes Tuberkuloserisiko und die Notwendigkeit einer raschen ärztlichen Abklärung etwaiger tuberkulosetypischer Symptome bei nicht selten schwerem Krankheitsverlauf ist von großer Bedeutung. Aufgrund der häufig extrapulmonalen Lokalisation (bis zu 50%) und untypischen Ausprägungen [7,26] erscheint der Stellenwert einer regelmäßigen Röntgenthoraxkontrolle begrenzt, stattdessen sollte die Indikationsstellung zur radiologischen Kontrolle bei entsprechender Symptomatik aber großzügig gehandhabt werden. Aufgrund der langen Eliminationszeit von Infliximab sollte bis zu 12 Monate nach dessen Absetzen auf Tuberkulosezeichen geachtet werden [42,43].

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer Tuberkulose, sollte die anti-TNF- $\alpha$ -Therapie unterbrochen werden, bis der Verdacht ausgeräumt bzw. die Tuberkulose nach gültigem Therapiestandard behandelt ist [44].

### Ausblick

Die IGRAs tragen wesentlich dazu bei, das Tuberkulosescreening von Patienten mit rheumatoider Arthritis vor Einleitung einer anti-TNF- $\alpha$ -Therapie zu optimieren. Ob weitere tuberkulosespezifische Antigene die diagnostische Sensitivität bei vorhandener LTBI noch erhöhen können [45] und idealerweise eine Differenzierung zwischen latenter Infektion und aktiver Erkrankung ermöglichen [46], bleibt der zukünftigen Forschung vorbehalten.

### Interessenkonflikte

Der korrespondierende Autor weist auf folgenden Beziehungen hin: R. Diel hat Vortragshonorare von folgenden Firmen erhalten: Astra Zeneca, Biomerieux, Cellestis Europe, Oxford Immunotec, Sanofi Pasteur MSD. B. Manger gibt Beziehungen zu Abbott (Beratertätigkeit, Vorträge), Wyeth (Beratertätigkeit, Vorträge) und Essex (Beratertätigkeit, Vorträge) an. K. Krüger erhielt Vortragshonorare von den Firmen Abbott, Essex, Roche und Wyeth. Trotz des möglichen Interessenkonflikts ist der Beitrag unabhängig und produktneutral.

### Literatur

- 1 Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol Suppl* 2005; 74: 35–39
- 2 Wallis RS, Broder MS, Wong JY et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261–1265
- 3 Wolfe F, Michaud K, Anderson J et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 372–379
- 4 Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098–1104
- 5 Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology* 2005; 44: 714–720
- 6 Schiff MH, Burmester GR, Kent JM et al. Safety analyses of adalimumab (Humira) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 889–894
- 7 Keane J, Breshinan B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: diagnostic and therapeutic strategies. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 443–449
- 8 Paul-Ehrlich-Institut und Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (Februar 2002). Empfehlungen zur Diagnose und Prävention der latenten Tuberkulose bei Patienten vor Beginn der Behandlung mit Remicade (Infliximab), zitiert in: Manger B, Michels H, Nüsslein HG, Schneider M, Sieper J und die Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Neufassung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlichen Erkrankungen (Stand März 2006). [www.dgrh.de/fileadmin/media/Qualitaetsicherung/Therapie-Empfehlungen/TNF-Blocker\\_06.pdf](http://www.dgrh.de/fileadmin/media/Qualitaetsicherung/Therapie-Empfehlungen/TNF-Blocker_06.pdf); Stand: 12.12.2008
- 9 Furst DE, Cush J, Kaufmann S et al. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis* 2006; 61: ii62–ii63
- 10 Tissot F, Zanetti G, Francioli P et al. Influence of Bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Inf Dis* 2005; 40: 211–217
- 11 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. *Pneumologie* 2007; 58: 657–665
- 12 Simon K, Gutland M. Die Tuberkulinprobe in der Klinik – Dosierung und Wertung. *Prax Klin Pneumol* 1988; 42: 423–426
- 13 Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Clin Rheumatol* 2002; 16: 707–722
- 14 Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. *Chest* 2007; 131: 1424–1434
- 15 Diel R, Ernst M, Döschner G et al. Avoiding the effect of BCG vaccination in detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection with a blood test. *Eur Respir J* 2006; 28: 16–23
- 16 Diel R, Nienhaus A, Lange C et al. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respiratory Research* 2006; 7: 77
- 17 Matulis G, Jüni P, Villiger PM et al. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases – perform-

- ance of a mycobacterium tuberculosis antigen specific IFN-gamma assay. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 84–90
- 18 Diel R, Nienhaus A, Lange C et al. Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J* 2006; 28: 35–44
  - 19 Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P et al. Use of a T-cell based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006; 28: 31–34
  - 20 Horsburgh CR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *NEJM* 2004; 350: 2060–2067
  - 21 Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K et al. Predictive value of a whole-blood IFN- $\gamma$  assay for the development of active TB disease after recent infection with *M. tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1164–1170
  - 22 Panayi G, Corrigan V, Pitzalis C. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. The role of T cells and other beasts. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 1–18
  - 23 Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA et al. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 309–313
  - 24 Malipeddi AS, Rajendran R, Kallarackal G. Disseminated tuberculosis after anti-TNF $\alpha$  treatment. *Lancet* 2007; 369: 162
  - 25 Efthimiou P, Sood S. Quantiferon TB gold test: The new standard for screening of latent tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 276
  - 26 Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A et al. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with Infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 147: 699–702
  - 27 Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1360–1361
  - 28 Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E et al. Usefulness of Enzyme-Linked Immunospot Assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol* 2008; 35: 1464 [Epub ahead of print March 2008]
  - 29 Sellam J, Hamdi H, Roy C et al. RATIO (Research Axed on Tolerance of Biotherapies) Study Group. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1610–1615
  - 30 Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D et al. QuantiFERON-TB Gold and TST are both useful for latent TB screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J* 2009; 33: 586–593 [Epub 2008 Dec 1]
  - 31 Greenberg JD, Reddy SM, Schloss SG et al. Comparison of an in vitro Tuberculosis Interferon-gamma Assay with Delayed-type Hypersensitivity Testing for Detection of Latent *Mycobacterium tuberculosis*: A Pilot Study in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 770–775
  - 32 Gómez-Rheino JJ, Carmona L, Descalzo MÁ. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 57: 756–761
  - 33 Gardam MA, Keystone EC, Menzies R et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148–155
  - 34 Beglinger C, Dudler J, Mottet C et al. Screening for tuberculosis infection before initiation of anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 621–622
  - 35 Arend S, Leyten EM, Franken WP et al. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1470–1475
  - 36 Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: Up-to-date imaging and management. *Am J Roentgenol* 2008; 191: 834–844
  - 37 Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 27: 19–30
  - 38 Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V et al. BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766–1772
  - 39 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Latente tuberkulöse Infektion: Empfehlungen zur präventiven Therapie bei Erwachsenen in Deutschland. *Pneumologie* 2004; 58: 255–270
  - 40 Reichman LB, Lardizabal A, Hayden CH. Considering the role of four months of rifampin in the treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Crit Care Med* 2004; 170: 832–835
  - 41 Sichletidis L, Settas L, Spyros D et al. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1127–1132
  - 42 Ledingham J, Deighton C on behalf of the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG). Guidelines. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF $\alpha$  blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology* 2005; 44: 157–163
  - 43 Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DPM, on behalf of the BSR Biologics Register and Epidemiology Unit, University of Manchester, Manchester, United Kingdom. EULAR 2008 [THU0134]. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: Results from the BSR Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II): 178
  - 44 Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha – California, 2002–2003. *MMWR* 2004; 53: 683–686
  - 45 Dosanjh DP, Hinks TS, Innes JA et al. Improved diagnostic evaluation of suspected tuberculosis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 325–336
  - 46 Whittaker E, Gordon A, Kampmann B. Is IP-10 a better biomarker for active and latent tuberculosis in children than IFN $\gamma$ ? *PLoS ONE* 2008; 3: e3901 [Epub 2008 Dec 9]