Internist 2007 · 48:497–506
DOI 10.1007/s00108-007-1827-8
Online publiziert: 29. März 2007
© Springer Medizin Verlag 2007

Schwerpunktherausgeber
M. Battegay, Basel/Schweiz
B. Zabel, Borstel

H. Hoffmann[1] · G. Loytved[2] · T. Bodmer[3]
[1] Arbeitskreis Mykobakterien (AKM),Institut für Mikrobiologie und Labordiagnostik (IML), Asklepios Fachkliniken München-Gauting
[2] Gesundheitsamt, Landratsamt Würzburg
[3] Arbeitskreis Mykobakterien (AKM), Institut für Infektionskrankheiten der Universität Bern

Interferon-γ-Release-Assays in der Tuberkulosediagnostik

Latente und aktive Tuberkulose

Zum Verständnis der Tuberkulose und ihrer Diagnostik muss zwischen klinisch inapparenter Infektion mit Tuberkuloseerregern, der *latenten* Tuberkuloseinfektion, und „aktiver", behandlungsbedürftiger Tuberkuloseerkrankung (im Folgenden wird der Einfachheit halber nur noch von „aktiver Tuberkulose" gesprochen) unterschieden werden. Letztere bildet nur die Spitze des Eisbergs von geschätzten 2 Milliarden Menschen weltweit mit latenter Tuberkuloseinfektion.

Tuberkuloseerreger und Pathogenese

Tuberkuloseerreger sind alle Bakterienarten des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes. Dazu zählen unter anderem *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* mit seinen Unterarten und *M. microti*. Die *M.-bovis*-Impfstämme (Bacille Calmette-Guérin, BCG) gelten als weitgehend apathogen und im Falle einer Infektion als nicht übertragbar. Nahezu alle Neuinfektionen mit Tuberkuloseerregern münden zunächst in eine asymptomatische Phase einer latenten Tuberkuloseinfektion.

Rund 80 bis 95% der Tuberkuloseinfektionen bleiben latent und führen nie zu einer aktiven Tuberkulose. Etwa 5% gehen früh, d. h. innerhalb von 1 bis 2 Jahren, andere 5% spät, d. h. nach mehreren Jahren in eine aktive Tuberkulose über. Jeder Prozess, der mit einer Hemmung der Granulombildung einhergeht, erhöht das Risiko einer Tuberkuloseaktivierung, sei es durch angeborene, altersbedingte, infektiös oder iatrogen erworbene Immundefekte. Während einer latenten Tuberkuloseinfektion ist der direkte Erregernachweis nicht möglich. Die Infektion lässt sich aber anhand der durch sie hervorgerufenen Wirtsantwort immunologisch nachweisen. Dafür stehen seit fast 100 Jahren der Mendel-Mantoux-Test und seit 2 Jahren die Interferon-γ-Release-Assays (IGRA) T-SPOT®-*TB* und QuantiFERON®-TB Gold zur Verfügung.

Ziele der vorliegenden Übersichtsarbeit

Im Dezember 2005 sind Empfehlungen des Center of Disease Control and Prevention (Atlanta, GA, USA; [34]) für den Einsatz des QuantiFERON®-TB Gold, im März 2006 die der Royal Society of Physicians [38] für den Einsatz sowohl von QuantiFERON®-TB Gold als auch T-SPOT®-*TB* erschienen. Screening, Diagnostik, Therapie und Patientenmanagement von latenter Tuberkuloseinfektion und aktiver Tuberkuloseerkrankung sind von Land zu Land verschieden und unterschiedlich stark standardisiert. Die folgende Übersichtsarbeit soll für Anwender der Tests eine praxisnahe Hilfe bei Indi-

Tab. 1 Risikoabhängige Positivitätskriterien für den Tuberkulinhauttest nach den Richtlinien des DZK [48], der American Thoracic Society (ATS) und des Center for Disease Control and Prevention (CDC) [2, 3]

Positivitätskriterium	Patienten mit...
≥5 mm Induration	Thoraxröntgenaufnahme (ThRöA) vereinbar mit (früherer) Tuberkulose kurz zurückliegendem, engen Kontakt zu Patienten mit offener Tuberkulose HIV-Infektion zellulärem Immundefekt (z.B. Organtransplantation, Steroidtherapie äquivalent zu 15 mg Prednison über 1 Monat)
≥10 mm Induration	Herkunft aus Regionen mit hoher Tuberkuloseprävalenz, Heimen oder Gefängnissen intravenösem Drogenabusus Obdachlosigkeit Grundkrankheiten wie Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Leukämie oder Lymphom, Gastrektomie, jejunoilealem Bypass, Malignomen von Kopf, Hals oder Lunge, Silikose
≥15 mm Induration	Patienten ohne Risikofaktoren

Tab. 2 Hinweise zur Präanalytik

	T-SPOT®-*TB*	QuantiFERON-TB Gold® In Tube
Material		
Art und Menge	3–9 ml Na^+- oder Li^+-Heparinblut, abhängig von Zahl monozytärer Zellen im Blut	3 Röhrchen mit je 1 ml Blut befüllen Röhrchen kompatibel mit Vacutainer-Abnahmesystem, → Blutabnahme kann sofort in Teströhrchen erfolgen
Behandlung vor Ort	keine	Optional: Inkubation (stehend, 16–24 h, 37°C) und Zentrifugation vor Ort; Versand des Plasmas per Post oder Kurier
Transport		
Maximale Dauer	24 Stunden	16 Stunden
Temperatur	Raumtemperatur	
Weitere Bedingungen	Vermeidung extremer Bedingungen (Temperatur- oder Druckschwankungen, Vibrationen, Erschütterungen etc.), da nicht bekannt ist, welche Auswirkungen sie auf die Funktionsfähigkeit der monozytären Zellen im IGRA haben	

kationsstellung, Analyseanforderung im Labor, Versand und klinischer Ergebnisinterpretation sein. Sie wurde in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis Mykobakterien (AKM) von Deutschland, Österreich und der Schweiz erarbeitet und gibt den derzeitigen Stand des Wissens wieder. Viele Studien sind noch nicht abgeschlossen oder publiziert. Das Wissen wird sich in den kommenden Jahren rasch weiterentwickeln. Entsprechende Leitlinien zum Einsatz der IGRA sollten auf nationaler Ebene gemeinsam von allen Fachgremien und Arbeitskreisen erarbeitet und jeweils dem aktuellen Wissensstand angepasst werden.

Aktuelle Empfehlungen zu Diagnose und Therapie der latenten Tuberkuloseinfektion und ihre Einschränkungen

Vor 2 Jahren erarbeitete das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) die noch gültigen Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie der latenten Tuberkuloseinfektion [48]. Das DZK folgte dabei großenteils den Richtlinien des Center of Disease Control and Prevention (CDC; [1]) und der American Thoracic Society (ATS; [2, 3]). In seinen Empfehlungen schränkte das DZK den Einsatz des MMT vornehmlich auf Patienten ein, bei denen ein positives Testergebnis therapeutische Konsequenzen in Form einer präventiven Chemotherapie nach sich ziehen würde [2, 48]: „Decision to test is decision to treat".

Zentrale Entscheidungsgrundlage für die individuelle Risikobeurteilung hinsichtlich des Vorliegens einer latenten Tuberkuloseinfektion bildet der Mendel-Mantoux-Test. Für den Mendel-Mantoux-Test werden definierte Mengen Tuberkulin „purified protein derivative" intrakutan injiziert. Im positiven Fall entsteht ein kutanes Granulom in Form einer geröteten Induration, deren Durchmesser mehr oder weniger gut mit der Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit Tuberkuloseerregern korreliert ist. Bei der Interpretation des Mendel-Mantoux-Test soll das individuelle Risikoprofil des Patienten für

- eine Infektion mit *M. tuberculosis*,
- eine Reaktivierung der Tuberkuloseinfektion oder
- ein falsch-negatives Ergebnis infolge immunologischer Einflüsse

zugrunde gelegt werden. Entsprechend komplex sind die Kriterien für die Interpretation des Mendel-Mantoux-Test (**Tab. 1**).

„Decision to test is decision to treat"

Tuberkulin enthält Proteinbestandteile der ganzen Bakterienzellen und damit auch Antigene, die in nichttuberkulösen Mykobakterien gefunden werden. Deshalb ist der Test je nach Einsatzort und Patientenkollektiv mit vergleichbar niedriger Spezifität und hoher Rate falsch-positiver Ergebnisse besetzt. Falsch-positive Ergebnisse werden durch Impfung mit *M.-bovis*-Stämmen Bacille Calmette Guérin (BCG-Impfung) und/oder Kontakt mit nichttuberkulösen Mykobakterien verursacht. Die Falsch-Positiven-Rate ist proportional zur BCG-Impfrate in einer Bevölkerung und der Prävalenz nichttuberkulöser Mykobakterien. Sie kann auf über 30% steigen [52].

Der positive Vorhersagewert des MMT ist neben der Spezifität abhängig von der Prävalenz der Tuberkulose: Die kontinuierliche Abnahme der Tuberkuloseinzidenz in unserer Bevölkerung führt zur laufenden Verschlechterung des positiven Vorhersagewerts vom Mendel-Mantoux-Test. Gleichzeitig steigt die Zahl der Patienten, die von einer präventiven Therapie einer latenten Tuberkuloseinfektion profitieren würden. Dies ist durch die höhere Lebenserwartung und den vermehrten Einsatz immunmodulatorischer Therapien infolge maligner, rheumatischer, gastrointestinaler Krankheiten oder (Organ-) Transplantationen bedingt. Immunmodulationen können das Risiko einer Reaktivierung der latenten Tuberkuloseinfektion drastisch erhöhen [2, 47, 48]. Tuberkuloseerkrankungen verlaufen dann häufig komplizierter als bei immunkompetenten Patienten [28, 36].

Auf der anderen Seite birgt die präventive Therapie einer latenten Tuberkuloseinfektion die Gefahr zum Teil schwerer Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen. Sowohl vor dem Einsatz immunmodulatorischer Therapien als auch vor der präventiven Therapie einer latenten Tuberkuloseinfektion müssen individuelle Gesundheitsrisiken gegeneinander abgewogen werden. Dafür ist eine zuverlässige Diagnostik erforderlich.

Diesen Anforderungen wird der Mendel-Mantoux-Test allein nicht mehr gerecht. Mit den IGRA stehen heute spezifischere Tests zur Diagnose der latenten Tuberkulosinfektion zur Verfügung. Als die DZK-Empfehlungen [48] entwickelt wurden, waren die IGRA noch nicht auf dem Markt, weshalb sie bei den damaligen Empfehlungen nicht berücksichtigt werden konnten.

Interferon-γ-Release-Assays

Die IGRA nutzen die Bildung von Interferon-γ durch spezifische CD4-Zellen nach

Hier steht eine Anzeige.

Springer

Tab. 3 Ergebnisinterpretation der IGRA nach positivem Mendel-Mantoux-Test (MMT) bei Risikokontakt mit Indexfall (Patienten <50 Jahre)

IGRA	Interpretation	Weiteres Vorgehen	Therapie
Negativ			
MMT <8 Wochen nach Kontakt	Eventuell zu kurze Zeitspanne nach Kontakt	Wiederholung des IGRA 8 Wochen nach Kontakt	(Vorerst) keine Indikation
MMT >8 Wochen nach Kontakt	Am ehesten falsch-positiver MMT	Aufklärung des Patienten über Tuberkulose-Erkrankung	Keine Indikation
Positiv	Latente Tuberkuloseinfektion wahrscheinlich	ThRöA → keine Zeichen aktiver Tuberkuloseerkrankung Röntgenthorax → Befund vereinbar mit aktiver Tuberkuloseerkrankung, → Rücksprache mit Lungenarzt	Bei entsprechender Indikation präventive Therapie anbieten Positiver mikrobiologischer Befund: Tuberkulosetherapie Negativer mikrobiologischer Befund: unter Umständen probatorische Therapie

Präsentation von Antigenen. Die verwendeten Antigene ESAT-6, CFP-10 und TB7.7 kommen fast ausschließlich bei Bakterien des *M.-tuberculosis*-Komplexes, nicht aber bei den BCG-Impfstämmen vor. Freigesetztes Interferon-γ wird in einer Enzymimmunoassayreaktion nachgewiesen.

Zwei CE-markierte Tests stehen zur Zeit kommerziell zur Verfügung:

- T-SPOT®-*TB* (Fa. Oxford Immunotec, Oxford, England) und
- QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT; Fa. Cellestis Ltd., Carnegy, Australien).

T-SPOT®-*TB* verwendet eine ELISPOT-Technik zum Nachweis spezifischer T-Zellen, der QFT-GIT eine ELISA-Reaktion. Bei ersterem Test ist die Zahl spezifischer, Interferon-γ produzierender Zellen, bei letzterem die Menge an gebildetem Interferon-γ das Maß für die Positivität des Tests. In mehreren umfassenden Übersichtsarbeiten wurden Funktionsweise und Stand klinischer Studien zu den Tests zusammengetragen [24, 41].

Validität der IGRA

Die Validität der IGRA hängt von der zugrunde liegenden Fragestellung ab [24, 41, 47, 54]. Mangels Goldstandards zum sicheren Nachweis einer latenten Tuberkuloseinfektion sind Sensitivität und Spezifität der IGRA für die latente Tuberkuloseinfektion nur indirekt bestimmbar [13, 19, 25, 27, 42, 46, 50]. Raten positiver IGRA lagen in bisherigen Studien bis auf wenige Ausnahmen [46] unter den Raten positiver Mendel-Mantoux-Tests [13, 19, 25, 27, 42]. Diese Diskrepanzen wurden vornehmlich auf die höhere Spezifität und niedrigere Falsch-Positiven-Rate der IGRA zurückgeführt. Eine im Vergleich zum Mendel-Mantoux-Test niedrigere Sensitivität der IGRA kann nicht ausgeschlossen werden [43].

Die Überlegenheit der Spezifität der IGRA gegenüber dem Mendel-Mantoux-Test wurde mehrfach bewiesen [26, 31, 32]. Die hohe Spezifität des T-SPOT®-*TB* und des QFT-GIT wird durch die eingesetzten Antigene ESAT-6 und CFP-10 (sowie TB7.7 beim QFT-GIT) bedingt [10]. Sie werden in der „region of difference 1" (RD1) kodiert, die im Chromosom der pathogenen Spezies des *M.-tuberculosis*-Komplex, nicht aber bei BCG-Impfstämmen vorkommt [11]. Homologe Regionen sind nur bei *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*, und *M. flavescens* bekannt [23]. Die IGRA werden deshalb nicht von der BCG-Impfung und nur in geringem Maße durch Infektionen mit nichttuberkulösen Mykobakterien beeinträchtigt. Es scheint zu keinem Booster-Effekt durch einen vorherigen Tuberkulinhauttest zu kommen [29].

Vergleich der Tests

Drei Studien haben die Validität der beiden kommerziell verfügbaren IGRA verglichen [4, 21, 22]. Die Tests unterschieden sich nur geringfügig. Der T-SPOT®-*TB* zeigte eine höhere Positivitätsrate und weniger „nicht beurteilbare" Testergebnisse als der QFT-GIT. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Richeldi et al. [47] und Barnes [5] nach Sichtung mehrerer Sensitivitätsstudien ohne direkten Vergleich beider Tests. Unklar ist noch, ob die höheren Positivitätsraten des T-SPOT®-*TB* auf bessere Sensitivität oder geringere Spezifität zurückzuführen sind [4].

Der QFT-GIT ist flexibler in der Präanalytik, leichter in der Handhabung und weniger zeitaufwendig. Sind die Transportwege zum Labor lang und nicht innerhalb der vorgeschriebenen Transportzeiten zu schaffen (**Tab. 2**), könnte das In-Tube-System des QGT-GIT mit Inkubation und Zentrifugation vor Ort Vorteile bieten. Wird eine besonders hohe Sensitivität verlangt (z. B. vor/bei immunmodulatorischer Therapie oder bei ausgeprägter Lymphopenie), könnte sich der T-SPOT®-*TB* nach bisheriger Datenlage als überlegen erweisen [5].

Präanalytik

IGRA werden nur von Speziallabors durchgeführt. Sie nutzen die Aktivität lebender Zellen. Deren Lebensfähigkeit darf während der präanalytischen Phase nicht beeinträchtigt werden. Um eine optimale Aussagekraft der Tests zu erzielen, sollten Testauswahl und Versand in enger Absprache mit dem kooperierenden Labor erfolgen. **Tab. 2** enthält einige wichtige Aspekte, die während der präanalytischen Phase zu beachten sind.

Diagnostischer Einsatz von IGRA

Die IGRA haben dieselben Indikationen wie der Mendel-Mantoux-Test, nämlich den Nachweis einer Infektion mit Tuberkuloseerregern [34, 38]. Allerdings ist die

Erfahrung mit den IGRA noch kurz und daher für manche Fragestellungen nicht ausreichend bzw. unterschiedlich zu bewerten.

Nachweis einer latenten Tuberkuloseinfektion

Drei Fragestellungen haben im medizinischen Alltag besondere Bedeutung:

1. Gezielte Testung nach Risikokontakt mit einem Indexfall. Praxisnahe und konkrete Anleitungen zur Risikoabschätzung eines Kontaktes finden sich in einer Publikation des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit aus dem Jahre 2005 [9].
2. Ausschluss einer latenten Tuberkuloseinfektion vor immunmodulatorischer Therapie (z. B. vor Organtransplantation, TNF-α-Blockade) oder bei bestehender sekundärer Immunsuppression (z. B. durch HIV/AIDS).
3. Testung auf Tuberkuloseinfektion im Rahmen der verpflichtenden arbeitsmedizinischen Vorsorge. Die Biostoffverordnung (BioStoffV, §15 Abs. 1 mit Anhang IV; [7]) schreibt regelmäßige Untersuchungen auf Vorliegen einer Infektion mit Tuberkuloseerregern vor, wenn Beschäftigte bei ihren Tätigkeiten regelmäßig Kontakt haben zu Tuberkulosekranken oder krankheitsverdächtigen Personen (z. B. in pneumologischen Einrichtungen), zu Proben, Gegenständen oder Materialien, die mit Tuberkuloseerregern kontaminiert sind oder unter Verdacht stehen, kontaminiert zu sein.

Zeitspanne nach Kontakt bis zum Einsatz der IGRA

Genau wie beim Mendel-Mantoux-Test benötigt der Organismus des Patienten nach der Infektion Zeit, um spezifische T-Lymphozyten zu bilden. Wie viel Zeit genau, ist noch nicht bekannt. Ein Kontakt sollte deshalb wie beim Mendel-Mantoux-Test [48] mindestens 8 Wochen zurückliegen, bevor mit der vollen Aussagekraft der IGRA zu rechnen ist [24].

Algorithmus der Diagnostik einer latenten Tuberkuloseinfektion nach Kontakt

Die Suche nach einer latenten Tuberkuloseinfektion erfolgt im Idealfall stufenweise (**Abb. 1**). Bei ausreichender und regelmäßiger Erfahrung mit dem Mendel-Mantoux-Test sollte mit ihm begonnen werden. Ein negatives Mendel-Mantoux-Testergebnis kann akzeptiert werden, wenn der Test mindestens 8 Wochen nach Kontakt angelegt und Faktoren ausgeschlossen wurden, die zu falsch-negativen Mendel-Mantoux-Testergebnissen führen können [48]. Liegt keine ausreichende Erfahrung mit dem Mendel-Mantoux-Test vor, sollte sofort ein IGRA durchgeführt werden.Positive Mendel-Mantoux-Tests sollten wenn möglich immer mit einem IGRA überprüft werden. **Tab. 3** gibt Hilfestellung für die Interpretation verschiedener Befundkonstellationen.

- Ist der IGRA negativ, handelte es sich bei dem positiven Mendel-Mantoux-Test wahrscheinlich um ein falsch-positives Testergebnis.
- Bei positivem IGRA ist eine Infektion mit Tuberkuloseerregern wahrscheinlich. Es sollte eine Röntgenthoraxaufnahme angefertigt und nach Hinweisen auf eine aktive Tuberkulose gesucht werden. Fehlen anamnestische, klinische und radiologische Hinweise auf eine aktive Tuberkulose, ist von einer latenten Tuberkuloseinfektion auszugehen. Es liegt eine Indikation für eine präventive Therapie vor, sofern keine Gegenanzeigen gemäß der DZK- [48], ATS- bzw. CDC-Empfehlungen [2] bestehen. Liegen Röntgenveränderungen vor, die mit einer aktiven Tuberkuloseerkrankung vereinbar wären, muss ein Pneumologe hinzugezogen werden. Es ist mit der mikrobiologischen Diagnostik zum Nachweis von Tuberkuloseerregern fortzufahren.

Dieses schrittweise Vorgehen ist nach Berechnungen des Royal College of Physicians [38], von Diel et al. [18] und von Wrighton-Smith et al. [53] die kosteneffektivste Art des Screenings auf latente Tuberkuloseinfektion: Der preiswertere und eventuell sensitivere Mendel-Mantoux-

Zusammenfassung · Abstract

Internist 2007 · 48:497–506
DOI 10.1007/s00108-007-1827-8
© Springer Medizin Verlag 2007

H. Hoffmann · G. Loytved · T. Bodmer

Interferon-γ-Release-Assays in der Tuberkulosediagnostik

Zusammenfassung

Seit 2 Jahren stehen mit dem QuantiFERON®-TB Gold In-Tube und dem T-SPOT®-*TB* CE-markierte Interferon-γ-Release-Assays (IGRA) für die Tuberkulosediagnostik zur Verfügung. Seither gibt es eine Vielzahl von Studien, die die Tests analysieren. Für England, die USA und die Schweiz wurden von nationalen Fachgremien Leitlinien für den diagnostischen Einsatz der IGRA publiziert. Diagnostik und Management der Tuberkulose können aber von Land zu Land entschieden abweichen. Die vorliegende Übersicht soll eine praxisnahe Hilfestellung für Indikation, Präanalytik und Befundinterpretation der IGRA bei verschiedenen klinischen Konstellationen geben. Sie bindet die IGRA in bestehende Leitlinien zum Tuberkulosemanagement ein.

Schlüsselwörter

Tuberkulose · Diagnostik · Interferon-γ-Release-Assays · QuantiFERON®-TB · T-SPOT®-*TB*

Interferon-γ release assays in tuberculosis diagnostics

Abstract

Two years ago, CE certified interferon-γ release assays (IGRA) were launched on the German market (QuantiFERON®-TB Gold In-Tube and T-SPOT®-*TB*). Since this time, a multitude of studies have analysed these assays. Guidelines have been elaborated by national expert committees of England, the USA and Switzerland. However, standards of tuberculosis diagnostics and management may vary from country to country. This statement provides practice relevant recommendations for indications, pre-analytics and the interpretation of IGRA test results under different clinical conditions. The IGRA are integrated into existing guidelines for the management of tuberculosis.

Keywords

Tuberculosis · Diagnostics · Interferon-γ release assays · QuantiFERON®-TB · T-SPOT®-*TB*

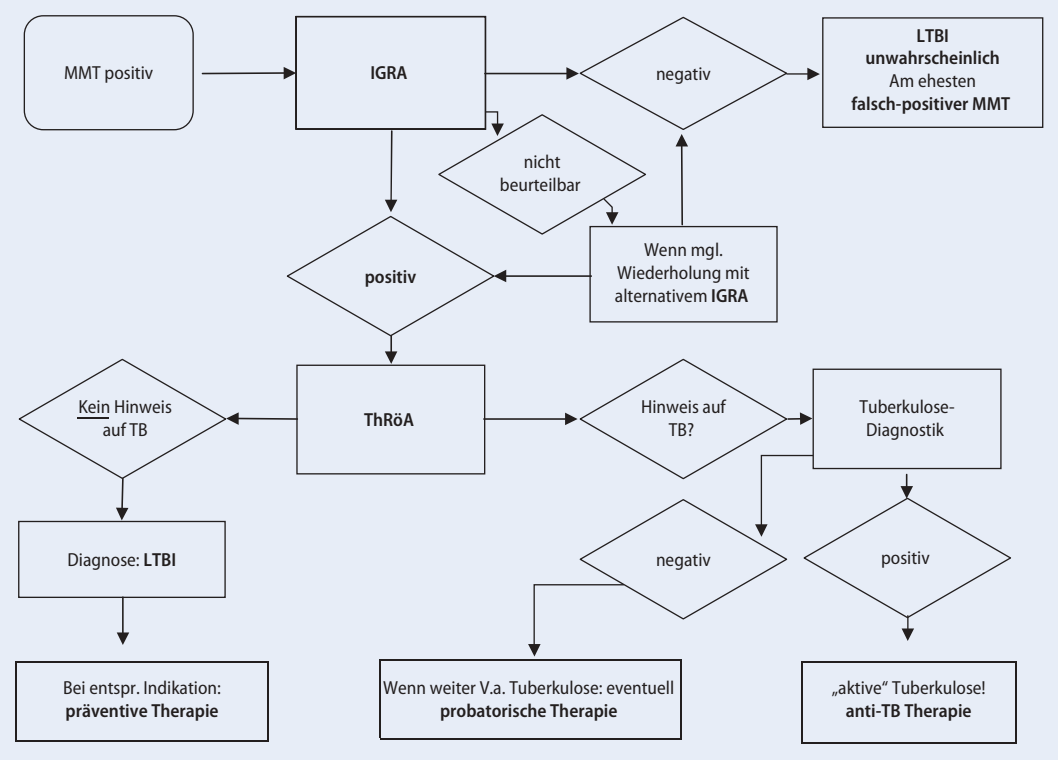

Abb. 1 ◀ Empfohlene Diagnostik der latenten Tuberkuloseinfektion nach Risikokontakt (*MMT* Mendel-Mantoux-Test, *LTBI* latente Tuberkuloseinfektion, *ThRöA* Thoraxröntgenaufnahme, *TB* Tuberkulose, *V.a.* Verdacht auf)

Test wird zur orientierenden Voruntersuchung eingesetzt. Mit den spezifischen IGRA wird gewährleistet, dass nicht unnötig therapiert wird. Damit können nicht nur Therapiekosten, sondern auch Nebenwirkungen und Komplikationen der präventiven Therapie vermieden werden. Die Gesamtkosten des Screenings auf latente Tuberkuloseinfektion werden so auf unter 50% reduziert [53]. Der alleinige Einsatz der IGRA wird in diesem Kontext ebenfalls als kostengünstiger angesehen als der alleinige Einsatz des Mendel-Mantoux-Tests.

„Ausschluss" einer latenten Tuberkuloseinfektion bei bestehender oder vor geplanter zellulärer Immunmodulation

Patienten mit zellulärer Immunsuppression tragen das höchste Risiko, dass eine latente Tuberkuloseinfektion in eine aktive Tuberkuloseerkrankung übergeht [2, 47]. Darüber hinaus disseminiert eine aktive Tuberkuloseerkrankung bei Immunsupprimierten häufiger und verläuft dementsprechend komplizierter.

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie sieht den Mendel-Mantoux-Test und eine Röntgenthoraxaufnahme als obligatorische Maßnahmen vor medikamentöser Immunmodulation mit TNF-α Blockern vor [12]. Gemäß der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie [14] ist die Durchführung eines Mendel-Mantoux-Tests vor oder unter Immunmodulation nur sinnvoll, wenn bei einem positiven Ergebnis eine präventive Therapie veranlasst wird. Die Entscheidung für oder gegen eine präventive Therapie sollte unter Berücksichtigung individueller Risikofaktoren getroffen werden. Hierzu gehören das Risiko einer Tuberkuloseaktivierung unter Immunmodulation, Begleiterkrankungen, erwartete Medikamenteninteraktionen und die Compliance des Patienten. Unabhängig vom Ergebnis des Mendel-Mantoux-Tests und der IGRA sollten immundefiziente Kontaktpersonen eines infektiösen Tuberkulosekranken eine Chemoprophylaxe erhalten.

Die Sensitivität des Mendel-Mantoux-Tests ist unter zellulärer Immunsuppression bekanntermaßen eingeschränkt [3, 48]. Die IGRA scheinen von zellulärer Immunsuppression weniger beeinflusst zu werden [13, 45]. Für den alleinigen Einsatz der IGRA gibt es allerdings Einschränkungen, die beachtet werden müssen. Die hier beschriebenen IGRA sind erst knapp zwei Jahre auf dem Markt. Es liegen keine Langzeitbeobachtungen von Patienten mit negativem IGRA vor und somit keine Schätzungen zur Falsch-Negativ-Rate der Tests. Es fehlen Daten, wie viele Patienten trotz negativem IGRA unter Immunsuppression eine aktive Tuberkuloseerkrankung entwickeln. Die Datenlage zur Sensitivität der IGRA für den Nachweis einer latenten Tuberkuloseinfektion unter Immunmodulation bzw. -suppression ist noch schlecht [13, 17, 33, 44].

Bis zum Vorliegen umfassenderer Daten einschließlich entsprechender Langzeitbeobachtungen erscheint deshalb folgendes Vorgehen sinnvoll, sofern keine Gegenanzeigen gegen eine präventive Therapie bestehen: Vor geplanter oder unter Immunmodulation bzw. -suppression wird sowohl ein Mendel-Mantoux-Test als auch ein IGRA durchgeführt, um eine möglichst hohe Sensitivität für diese stark gefährdete Patientengruppe zu erzielen. Sind beide Tests negativ, ist eine latente Tuberkuloseinfektion unwahrscheinlich, kann aber wegen der reduzierten Sensitivität nicht sicher ausgeschlossen werden. Der Patient ist entsprechend aufzuklären.

Ist der Mendel-Mantoux-Test positiv und der IGRA negativ, sollte nach Ausschluss einer aktiven Tuberkuloseerkran-

kung die Indikation für eine präventive Therapie großzügig gestellt werden. Wird keine präventive Therapie begonnen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert werden, um eine eventuelle Tuberkuloseaktivierung frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Häufigkeit und Umfang der Kontrollen müssen anhand des individuellen Risikos festgelegt werden [48].

Ist der Mendel-Mantoux-Test negativ und der IGRA positiv oder sind beide Tests positiv, muss eine aktive Tuberkuloseerkrankung klinisch und radiologisch ausgeschlossen werden. Fehlen Hinweise auf eine aktive Tuberkuloseerkrankung, muss von einer latenten Tuberkuloseinfektion ausgegangen werden. Es besteht eine Indikation für eine präventive Therapie.

Ist ein IGRA nicht auswertbar, sollte (wenn möglich und verfügbar) der jeweils andere IGRA durchgeführt werden. Ergibt einer der Tests ein positives Ergebnis, sollte dies für die Diagnose zugrunde gelegt werden. Sind beide IGRA nicht auswertbar oder ein alternativer IGRA nicht verfügbar, wird das weitere Prozedere auf der Basis des Mendel-Mantoux-Tests festgelegt.

Arbeitsmedizinische Vorsorge

Nach den arbeitsrechtlichen Bestimmungen der Biostoffverordnung [7] muss der Arbeitgeber Beschäftigte vor Aufnahme von Tätigkeiten mit Infektionsgefahr durch Tuberkulosebakterien arbeitsmedizinisch untersuchen und beraten lassen. Je nach Gefährdungsbeurteilung gemäß §§ 5–8 BiostoffV können die Untersuchungen auch auf weitere Beschäftigte ausgedehnt werden. Dazu zählen z. B. Personen, die Kehlkopfspiegelungen durchführen oder Patienten betreuen, die ein hohes Tuberkuloserisiko aufweisen [7, 39]. Erst- und Nachuntersuchung richten sich nach dem Grundsatz 42 (Nr. 37, Tuberkulose) der Berufsgenossenschaft (BG; [6]) und schließen unter anderem den Mendel-Mantoux-Test ein.

Auch hier sollte ein positives Mendel-Mantoux-Testergebnis mit einem IGRA überprüft werden. Die Interpretation der IGRA-Befunde folgt den oben genannten Ausführungen zu den Umgebungsuntersuchungen. Die IGRA wurden noch nicht

Hier steht eine Anzeige.

Springer

für spezielle Fragestellungen der Arbeitsmedizin validiert [49]. Diese Einschränkung ist insbesondere bei der Indikationsstellung einer präventiven Therapie zu beachten.

Wenn bei der Erstuntersuchung eine stark positive Mendel-Mantoux-Testreaktion (≥15 mm Indurationsdurchmesser) nachgewiesen oder bei Nachuntersuchungen eine Tuberkulinkonversion diagnostiziert wird, ist die Indikation einer Chemoprävention gemäß der Empfehlungen von DZK [48], ATS bzw. CDC [2] gegeben, sofern keine Gegenanzeigen bestehen. Eine Tuberkulinkonversion ist definiert als Umschlag mindestens eines als negativ beurteilten Mendel-Mantoux-Tests in eine positive Reaktion innerhalb von 2 Jahren oder als Zunahme des Indurationsdurchmessers um mehr als 10 mm im gleichen Zeitraum [15, 48]. Sie gilt als Kriterium für eine latente Tuberkuloseinfektion.

Den Umschlag eines bei vorausgegangenen Untersuchungen negativen IGRA in eine positive Reaktion wird man ebenfalls als Hinweis auf eine latente Tuberkuloseinfektion interpretieren und eine Chemoprävention erwägen müssen. Bei einer Tuberkulinkonversion hat eine ärztliche Anzeige an die Berufsgenossenschaft zu erfolgen [6, 30]. Beim Umschlag des IGRA-Befundes ist analog zu verfahren.

Eine aktuelle, multizentrische Querschnittsstudie [40] lässt eine primäre Anwendung der IGRA gerechtfertigt erscheinen. Organisations- und Arbeitsaufwand ließen sich dadurch minimieren. Wegen der noch dünnen Datenlage gelten allerdings die oben genannten Einschränkungen für den alleinigen Einsatz der IGRA in gleicher Weise bei arbeitsmedizinischen Fragestellungen.

IGRA für die Diagnose aktiver, behandlungsbedürftiger Tuberkulose

Die Diagnose einer aktiven Tuberkulose ergibt sich aus der komplexen Zusammenschau anamnestischer, klinischer, radiologischer, labormedizinischer und mikrobiologischer Daten. Mendel-Mantoux-Test und IGRA sind Bausteine, nie aber alleinige Basis der Diagnostik. Anhand der Ergebnisse immunologischer Tests kann eine aktive Tuberkulose weder diagnostiziert, noch ausgeschlossen werden. Die Tests ersetzen niemals die klinische, radiologische oder mikrobiologische Diagnostik. Dafür gibt es mehrere Gründe:

- Die IGRA differenzieren nicht zwischen latenter Tuberkuloseinfektion, durchgemachter oder aktiver Tuberkuloseerkrankung.
- Die Sensitivität der IGRA genügt nicht zum Ausschluss einer Tuberkulose.
- Die Sensitivität der IGRA bei extrapulmonaler Tuberkulose ist unbekannt.
- Die Spezifität der IGRA für die Diagnostik aktiver Tuberkulose ist indirekt proportional zur Prävalenz latenter Tuberkulose.
- Die Validität der IGRA ist für viele Patientengruppen unbekannt. Dazu gehören zum Beispiel Patienten mit Immunsuppression, Kleinkinder, alte Menschen.
  Immunologische Tests machen keine Aussage zum Aktivitätsstatus einer Tuberkulose.

Sie vermögen nur festzustellen, ob eine Infektion mit Tuberkuloseerregern vorliegt oder in der Vorgeschichte vorgelegen hat. Untersuchungen zum 12-Monats-Verlauf der Assays unter Tuberkulosetherapie oder Chemoprävention zeichneten kein eindeutiges Bild [20, 51]. Bei wie vielen Patienten die IGRA dauerhaft positiv bleiben, lässt sich nach der kurzen Zeit ihrer Verfügbarkeit nicht bestimmen.
Die Raten positiver IGRA bei Lungentuberkulose schwankten in bisherigen Arbeiten zwischen 60 und 97% [8, 16, 24, 27, 35, 37]. Für extrapulmonale Tuberkulose liegen keine validen Daten vor. Es ist bekannt, dass die Sensitivität des Mendel-Mantoux-Tests bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium sinkt. Ähnliches könnte auch für die IGRA zutreffen. Studien dazu stehen noch aus. Die Sensitivität der IGRA für die Diagnostik aktiver Tuberkulose ist vergleichbar der des Mendel-Mantoux-Test.

Da immunologische Tests nicht zwischen latenter Tuberkulose Infektion und aktiver Tuberkuloseerkrankung unterscheiden, ist die Spezifität der IGRA für die Diagnostik aktiver Tuberkulose indirekt proportional zur Prävalenz der latenten Tuberkulose Infektion in einer Population. Bei Personen aus Regionen mit hoher Tuberkulosefrequenz wird der IGRA häufig positiv sein, ohne dass eine aktive Tuberkuloseerkrankung vorliegt. Vor diesem Hintergrund hilft ein positiver IGRA wenig für den Nachweis aktiver Tuberkulose. Bei negativem Ausgang hilft er hingegen, mit etwa 60- bis 97%iger Wahrscheinlichkeit eine Tuberkulose „auszuschließen" [34]. Bei Patienten aus Regionen niedriger Tuberkuloseprävalenz ist die Aussagekraft eines positiven Tests für den Nachweis aktiver Tuberkulose besser. Bei der Konstellation eines Tuberkuloserisikos (z. B. Kontakt mit einem Indexfall), radiologischer Zeichen, die mit einer Tuberkuloseerkrankung vereinbar sind (z. B. Fleckschatten in den Oberfeldern), und positivem IGRA muss auch bei noch fehlender klinischer Symptomatik bis zum Gegenbeweis von einer aktiven Tuberkulose ausgegangen werden [38].

Einschränkungen der IGRA und Notwendigkeit weiterer Forschung

Die Tests müssen hinsichtlich Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik latenter und aktiver Tuberkulose weiter verglichen werden. Die Validität beider Tests muss für bestimmte Patientengruppen noch gezielt analysiert werden [24]. Daten zur Sensitivität der IGRA fehlen insbesondere für folgende Patienten und Fragestellungen:

- Patienten mit unterschiedlicher Art von Immunsuppression (z. B. infolge HIV, Steroidtherapie, T-Zell-Suppression nach Organtransplantation, TNFα-Blockade, Dialyse),
- Früh- und Neugeborene, Kleinkinder, schwangere oder alte Patienten,
- extrapulmonale Tuberkulose oder Tuberkulose unterschiedlicher Ausprägung.

Daten zur Spezifität der IGRA fehlen bei:

- Patienten mit tuberkuloseverdächtiger Klinik und Bildgebung (insbesondere bei nichttuberkulösen Infektionen, Lungenabszessen oder Malignomen),

- Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen (Asthma, COPD, Lungenfibrose etc.).

Fazit für die Praxis

Langzeitbeobachtungen müssen klären, wie viele Patienten trotz negativem IGRA eine aktive Tuberkuloseerkrankung entwickeln. Dies gilt insbesondere für Patienten, die nach dem IGRA immunmodulatorisch (z. B. mit TNFα-Blockern, T-Zell-Suppression o. ä.) therapiert wurden. Mit den IGRA haben wir sehr potente Tests für die Tuberkulosediagnostik in der Hand. Neue Studien werden sie uns für die speziellen Fragestellungen weiter nutzbar machen.

Korrespondierender Autor

Dr. H. Hoffmann
Arbeitskreis Mykobakterien (AKM),Institut für Mikrobiologie und Labordiagnostik (IML), Asklepios Fachkliniken München-Gauting
Robert-Koch-Allee 2, 82131 Gauting
Harald.Hoffmann@asklepios.com

Danksagung. Wir danken sehr herzlich Frau Elvira Richter, Forschungszentrum Borstel, Herrn Albert Neher, Asklepios-Fachkliniken München-Gauting, Frau Martina Sester, Klinik für Nephrologie, Universität Homburg an der Saar, und Herrn Harald Mauch für die engagierte Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts und die vielen entscheidenden Verbesserungen, die sie bei seiner Entstehung eingebracht haben.

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Anonymous (1995) Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Recomm Rep 44: 19–34
2. Anonymous (2000) American Thoracic Society: Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Recomm Rep 49: 1–51
3. Anonymous (2000) Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Am J Respir Crit Care Med 161: S221–S247
4. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM et al. (2006) Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. Am J Respir Crit Care Med; Epub ahead of print
5. Barnes PF (2006) Weighing gold or counting spots: which is more sensitive to diagnose latent tuberculosis infection? Am J Respir Crit Care Med 174: 731–732
6. Berufsgenossenschaften (Hrsg) (1998) Arbeitsmedizinische Vorsorge. Berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen (2. Aufl.). Gentner, Stuttgart
7. Biostoffverordnung (1999) Verordnung zur Umsetzung von EG-Richtlinien über den Schutz der Beschäftigten gegen Gefährdung durch biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit (BioStoffV) vom 27.01.1999. Bundesgesetzblatt I: 50–60
8. Britton WJ, Gilbert GL, Wheatley J et al. (2005) Sensitivity of human gamma interferon assay and tuberculin skin testing for detecting infection with Mycobacterium tuberculosis in patients with culture positive tuberculosis. Tuberculosis (Edinb) 85: 137–145
9. Brodhun B, Gronauer W, Haas W et al. (2005) Empfehlungen zur Tuberkulose-Umgebungsuntersuchung für die Gesundheitsämter Bayerns. 1. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, Erlangen, http://www.lgl.bayern.de
10. Brodin P, Rosenkrands I, Andersen P et al. (2004) ESAT-6 proteins: protective antigens and virulence factors? Trends Microbiol 12: 500–508
11. Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M et al. (2002) A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex. Proc Natl Acad Sci USA 99: 3684–3689
12. Burmester G-R, Detert J (2003) Neue Therapien in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Arztinformation Oktober/Dezember 2003. http://www.dgrh.de/572.html
13. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA et al. (2002) Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. AIDS 16: 2285–2293
14. Dalhoff K, Ewig S, Hoffken G et al. (2002) [Recommendations for the diagnosis, therapy and prevention of pneumonia in the immunocompromised host]. Pneumologie 56: 807–831
15. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (1996) Richtlinien zur Tuberkulindiagnostik. Dtsch Ärztebl 93/18: 1199–1201
16. 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: 69–73
17. Dheda K, Lalvani A, Miller RF et al. (2005) Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. AIDS 19: 2038–2041
18. Diel R, Nienhaus A, Lange C et al. (2006) Cost optimization of screening for latent tuberculosis in close contacts. Eur Respir J 28: 35–44
19. Ewer K, Deeks J, Alvarez L et al. (2003) Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. Lancet 361: 1168–1173
20. Ferrand RA, Bothamley GH, Whelan A et al. (2005) Interferon-gamma responses to ESAT-6 in tuberculosis patients early into and after anti-tuberculosis treatment. Int J Tuberc Lung Dis 9: 1034–1039
21. Ferrara G, Losi M, D'Amico R et al. (2006) Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis: a prospective study. Lancet 367: 1328–1334
22. Goletti D, Carrara S, Vincenti D et al. (2006) Accuracy of an immune diagnostic assay based on RD1 selected epitopes for active tuberculosis in a clinical setting: a pilot study. Clin Microbiol Infect 12: 544–550
23. Hauer B (2006) Diagnostik der Tuberkuloseinfektion: Tuberkulintest und Gamma-Interferontest. Pneumologe 3: 277–286
24. Hauer B, Loddenkemper R, Detjen A et al. (2006) [Interferon-gamma assays – description and assessment of a new tool in the diagnosis of tuberculosis]. Pneumologie 60: 29–44
25. Hill PC, Brookes RH, Fox A et al. (2004) Large-scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection against a gradient of exposure in The Gambia. Clin Infect Dis 38: 966–973
26. Johnson PD, Stuart RL, Grayson ML et al. (1999) Tuberculin-purified protein derivative-, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after Mycobacterium bovis BCG vaccination and in patients with tuberculosis. Clin Diagn Lab Immunol 6: 934–937
27. Kang YA, Lee HW, Yoon HI et al. (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: 2756–2761
28. Keane J, Gershon S, Wise RP et al. (2001) Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 345: 1098–1104
29. Kobashi Y, Obase Y, Fukuda M et al. (2006) Clinical reevaluation of the QuantiFERON TB-2G test as a diagnostic method for differentiating active tuberculosis from nontuberculous mycobacteriosis. Clin Infect Dis 43: 1540–1546
30. Kollecker S (2003) Zur Frage der Anzeigepflicht von Ärzten bei Tuberkulinkonversion. In: Nienhaus A, Brandenburg S, Teschler H (Hrsg) Tuberkulose als Berufskrankheit. Ein Leitfaden zur Begutachtung. ecomed, Landsberg, S 68–70
31. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H et al. (2001) Enhanced contact tracing and spatial tracking of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. Lancet 357: 2017–2021
32. Lalvani A, Pathan AA, McShane H et al. (2001) Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. Am J Respir Crit Care Med 163: 824–828
33. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K et al. (2004) Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. Lancet 364: 2196–2203
34. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P et al. (2005) Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR Recomm Rep 54: 49–55

Hier steht eine Anzeige.

Springer

35. Meier T, Eulenbruch HP, Wrighton-Smith P et al. (2005) Sensitivity of a new commercial enzyme-linked immunospot assay (T SPOT-TB) for diagnosis of tuberculosis in clinical practice. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 24: 529–536
36. Mohan AK, Cote TR, Block JA et al. (2004) Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. Clin Infect Dis 39: 295–299
37. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F et al. (2004) Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 170: 59–64
38. NICE (Ed) (2006) Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians, London
39. Nienhaus A, Remé T (2003) Zur Frage der Anzeigepflicht von Ärzten bei Tuberkulinkonversion. In: Nienhaus A, Brandenburg S, Teschler H (Hrsg) Tuberkulose als Berufskrankheit. Ein Leitfaden zur Begutachtung. ecomed, Landsberg, S 174–178
40. Nienhaus A, Loddenkemper R, Hauer B et al. (in press) Tuberkuloseinfektion im Gesundheitswesen – Evaluation des Interferon-gamma Release Assays. Pneumologie
41. Pai M, Riley LW, Colford JMJ (2004) Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 4: 761–776
42. Pai M, Gokhale K, Joshi R et al. (2005) Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. JAMA 293: 2746–2755
43. Pai M, Kalantri S, Dheda K (2006) New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis. Part I: Latent tuberculosis. Expert Rev Mol Diagn 6: 413–422
44. Piana F, Codecasa LR, Besozzi G et al. (2006) Use of commercial interferon-gamma assays in immunocompromised patients for tuberculosis diagnosis. Am J Respir Crit Care Med 173: 130; author reply 130–131
45. Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P et al. (2006) Use of a T-cell based test for detection of TB infection among immunocompromised patients. Eur Respir J 28: 31–34
46. Richeldi L, Ewer K, Losi M et al. (2004) T cell-based tracking of multidrug resistant tuberculosis infection after brief exposure. Am J Respir Crit Care Med 170: 288–295
47. Richeldi L (2006) An update on the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 174: 736–742
48. Schaberg T, Hauer B, Haas WH et al. (2004) [Latent tuberculosis infection: recommendations for preventive therapy in adults in Germany]. Pneumologie 58: 255–270
49. Schablon A, Diel R, Beckmann G et al. (2006) Evaluation des Tbc-Bluttests in der betrieblichen Praxis. http://www.bgw-online.de
50. Shams H, Weis SE, Klucar P et al. (2005) Enzyme-linked immunospot and tuberculin skin testing to detect latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 172: 1161–1168
51. Stuart RL, Olden D, Johnson PD et al. (2000) Effect of anti-tuberculosis treatment on the tuberculin interferon-gamma response in tuberculin skin test (TST) positive health care workers and patients with tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 4: 555–561
52. Wang L, Turner MO, Elwood RK et al. (2002) A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. Thorax 57: 804–809
53. Wrighton-Smith P, Zellweger JP (2006) Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. Eur Respir J 28: 45–50
54. Yew WW, Leung CC (2006) Update in tuberculosis 2005. Am J Respir Crit Care Med 173: 491–498