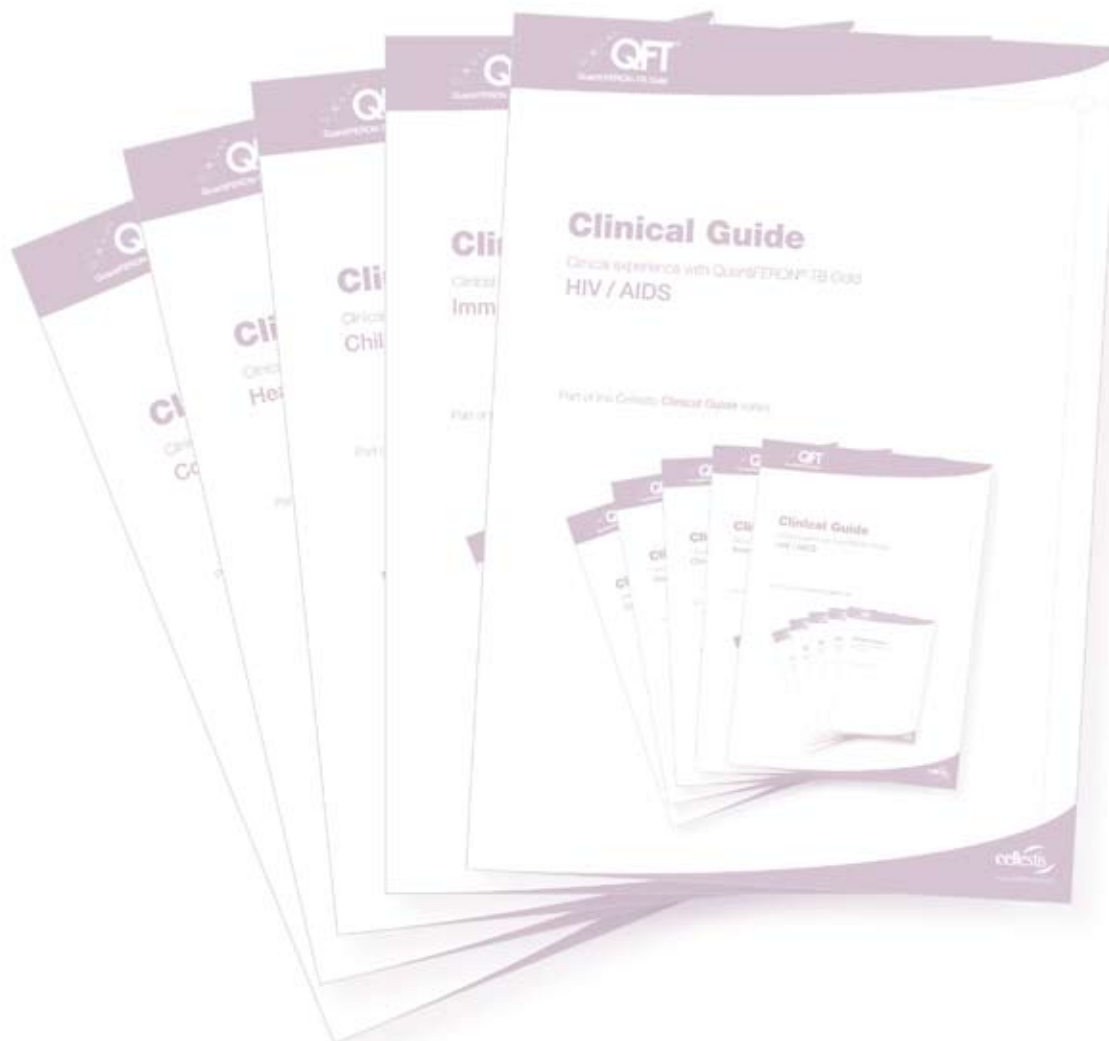


# Klinischer Leitfaden

Die klinischen Erfahrungen mit QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold

## Pädiatrie



Dieser klinische Leitfaden soll Ärzten einen Überblick über die aktuellen klinischen Daten zum Einsatz des QuantiFERON®-TB Gold (QFT™) Tests zum Nachweis der Tuberkulose (TB)-Infektion bei **Kindern** geben.

## Häufig gestellte Fragen

### Wie hoch ist das TB-Risiko bei Kindern?

TB im Kindesalter ist ein wichtiges Hinweiszeichen in jeder Gemeinschaft, denn sie deutet auf eine kürzlich erfolgte Übertragung durch einen infektiösen Erwachsenen hin. Kinder, die mit Erwachsenen mit einem positiven TB-Abstrich Kontakt haben, weisen ein erhöhtes Infektionsrisiko auf, das mit der Intensität des Kontakts steigt.<sup>(1,2)</sup>

Bis zu 50 % der unbehandelten Kleinkinder und 15 % der älteren Kinder mit latenter TB-Infektion entwickeln binnen zwei Jahren nach Infektion eine aktive Erkrankung.<sup>(3)</sup> Die präzise Identifikation derjenigen, die latent infiziert sind, ist schwierig, solange sie asymptomatisch sind. In Ländern mit hoher TB-Inzidenz ist das Infektionsrisiko von Kindern, die mit TB-infizierten Erwachsenen Kontakt haben, sehr hoch und beträgt bis zu 50 %.<sup>(4)</sup>

### Welche Probleme stellen sich bei der Diagnose von TB bei Kindern?

Kinder weisen häufig vage, unspezifische Symptome auf. Die Diagnose von TB bei Kindern beruht traditionell auf der Röntgen-Thoraxuntersuchung, dem Tuberkulin-Hauttest (THT) und der mykobakteriellen Färbung/Kultur, obwohl diese Untersuchungen bei Kindern mit TB nicht immer positiv ausfallen. Dies liegt daran, dass es häufig schwer ist, brauchbare Proben zu bekommen, denn viele Fälle von TB im Kindesalter verlaufen extrapulmonal und Kleinkinder produzieren selten Sputum. Dies führt dazu, dass zur Entnahme von Probenmaterial invasive Methoden herangezogen werden müssen.<sup>(5,6,7,8)</sup>

Wenn verfügbar, sind die Kulturbefunde häufig negativ; bei den meisten Patienten mit positivem Testergebnis liegen zudem die Ergebnisse so spät vor, dass ein sofortiges Fallmanagement nicht mehr sinnvoll erfolgen kann. Daher werden nur wenige auf TB behandelte Kinder auf der Grundlage einer mikrobiologischen Untersuchung therapiert.<sup>(3,7)</sup> QFT ist ein einfacher Bluttest und die Ergebnisse liegen meist am nächsten Tag vor. Dieses simple und rasche diagnostische Verfahren kann bei der Anfangsbeurteilung von Kindern sehr nützlich sein, bei denen ein klinischer Verdacht auf TB-Infektion vorliegt.

### Wo stößt der Tuberkulin-Hauttest (THT) beim LTBI-Nachweis bei Kindern an seine Grenzen? Ist der QFT hier besser geeignet?

THT-Reaktionen sind bei Kindern, die mit BCG geimpft oder mit umgebungsbedingten Mykobakterien infiziert sind, sehr häufig.<sup>(9,10,11)</sup> Kinder, die an Mangelernährung, Masern oder HIV leiden, weisen häufig falsch-negative Ergebnisse in diesem Test auf.<sup>(12)</sup> Der THT wird weiterhin beeinträchtigt durch Booster-Effekt, Schwankungen beim subjektiven Ablesen sowie durch falsch-negative Ergebnisse bei Immunsupprimierten.<sup>(12)</sup> Diese Kombination aus systematischer Unspezifität und mangelnder Sensitivität führt häufig zu Testergebnissen, die mehr verwirren als Klarheit bieten.

QFT ist ein innovativer Bluttest zur Messung der zellvermittelten Immunantwort TB-infizierter Personen. Der Test enthält Spezialröhrchen zur Blutentnahme, die mit *M. tuberculosis*-spezifischen Antigenen (ESAT-6, CFP-10 und TB7.7(p4)) beschichtet sind. Weiterhin enthält er negative und positive Kontrollröhrchen. Die TB-spezifischen Antigene sind in zwei Regionen des *M. tuberculosis*-Genoms codiert und fehlen in allen BCG-Stämmen und den meisten nicht-tuberkulösen Mykobakterien (ausgenommen *M. kansasii*, *M. marinum* und *M. szulgai*).<sup>(14)</sup> Daher wird der QFT nicht durch eine BCG-Impfung oder Reaktivität auf nicht-tuberkulöse Mykobakterien (außer *M. marinum*, *M. szulgai* und *M. kansasii*) beeinträchtigt.<sup>(13,14)</sup> Klinische Studien haben gezeigt, dass der QFT bei Kindern eine höhere Spezifität hat als der THT<sup>(14,16)</sup>. Die Spezifität des QFT bei Kindern wurde mit 100% ermittelt; beim THT beträgt sie nur 58%.<sup>(14)</sup> Außerdem hat sich der QFT auch bei mangelernährten Kindern als effektiv erwiesen.<sup>(15)</sup> Da der Test ein numerisches Ergebnis erzielt, unterliegt er keiner subjektiven Interpretation mit entsprechenden Schwankungen.

## Zusammenfassung veröffentlichter Studien

Publikation	Hauptergebnisse
<p>Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brock I, Hart CA, Cuevas LE. Risk for tuberculosis among children. <i>Emerg Infect Dis</i> 2006; 12:1383–8.</p>	<p>Nigerianische Studie zur Beurteilung des Risikos einer TB-Infektion mit Hilfe von QFT und THT bei 207 Kindern (mittleres Alter 7,4 Jahre) in 3 verschiedenen Risikogruppen. In der Gruppe mit dem höchsten Risiko (Kinder mit engem Kontakt zu Erwachsenen mit positivem TB-Abstrich) identifizierte der QFT mehr TB-infizierte Kinder als der THT, was die überlegene Sensitivität des QFT belegt. Es wurde eine klare Korrelation mit dem Abstrichstatus belegt: 45% (4/11), 80% (16/20), 68% (15/22) bzw. 90% (17/19) der Kinder in Kontakt mit Erwachsenen mit geringem, +, ++, bzw. +++ AFB erzielten im QFT positive Ergebnisse (<math>p = 0,03</math>).</p> <p>Im Gegensatz zum THT standen positive QFT-Ergebnisse im Zusammenhang mit zunehmendem Alter, was die Präzision aufzeigt, weil kleinere Kinder ein geringeres Lebenszeit-Risiko einer Infektion aufweisen.</p> <p>Bei Kindern ohne heimischen Kontakt mit infektiösen Erwachsenen mit TB zeigte der QFT seine höhere Spezifität. Die Positiv-Raten lagen beim QFT geringer (10%) als beim THT (13%); ähnliche Raten wurden bei Kindern mit Kontakt mit Abstrich-negativen Fällen beobachtet.</p>
<p>Dogra S, Narang P, Mendiratta DK, Chaturvedi P, Reingold AL, Colford JM Jr, Riley LW, Pai M. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. <i>J Infect</i> 2007; 54:267–76.</p>	<p>Indische Studie zum Vergleich zwischen QFT und THT bei 105 Kindern mit TB-Verdacht oder Kontakt mit einem Indexfall. In dieser Studie waren 11 Kinder (10,5%) QFT-positiv, während der THT bei 15 (15%) mit <math>\geq 5</math> mm, 11 (10,5%) mit <math>\geq 10</math> mm, bzw. 4 mit (4%) <math>\geq 15</math> mm positiv war. Die Konkordanz des THT mit dem QFT war beim 10 mm THT-Grenzwert hoch (95%). Alle <math>\geq 15</math>mm-THT-Patienten waren QFT-positiv.</p> <p>Es gab keine unschlüssigen QFT-Ergebnisse, obwohl 40% der Kinder <math>&lt; 4</math> Jahre alt und 57% mangelernährt waren.</p>
<p>Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, Magdorf K. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. <i>Clin Infect Dis</i> 2007; 45:322–8.</p>	<p>Vergleich zwischen QFT, Elispot und TST bei 73 Kindern – 28 mit bakteriologisch bestätigter TB, 23 mit bakteriologisch bestätigter nicht-tuberkulöser mykobakterieller (NTM) Lymphadenitis und 22 mit anderen Atemwegsinfektionen. In dieser Studie wiesen beide Tests die gleiche Sensitivität auf (93%) und der QFT hatte eine leicht höhere Spezifität als Elispot (100% gegenüber 98%).</p> <p>Die Kinder mit NTM-Lymphadenitis waren alle QFT-negativ, während 78% THT-positiv waren.</p> <p>Diese Studie zeigt, dass der QFT bei Kindern <math>&lt; 3</math> Jahren effektiv ist (54% der Kinder in dieser Studie waren <math>&lt; 3</math> Jahre alt).</p>
<p>Okada K, Mao TE, Mori T, Miura T, Sugiyama T, Yoshiyama T, Mitarai S, Onozaki I, Harada N, Saint S, Kong KS, Chhour YM. Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in children. <i>Epidemiol Infect</i> 2007; 8:1–9 [Epub ahead of print].</p>	<p>Kambodschanische Studie zum Vergleich zwischen QFT und THT bei Kindern <math>\leq 5</math> Jahre, die im Haushalt Kontakt (<math>\geq 1</math> Monat) mit einem Indexfall hatten. QFT war positiv in 17% der Fälle, THT positiv in 24% der Fälle. In dieser Studie waren 88% der Kinder BCG-geimpft; dies beeinträchtigte die Ergebnisse nicht. Die Rate unschlüssiger QFT-Ergebnisse war gering: 4,1% (9 von 217).</p>

Publikation	Hauptergebnisse
<p>Mori M, Kurosawa R, Imagawa T, Katakura S, Mitsuda T, Aihara Y, Yokota S. Usefulness of interferon-gamma based diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in childhood tuberculosis. <i>Kansenshogaku Zasshi</i> 2005; 79:937–44.</p>	<p>Japanische Studie zur Untersuchung des Nutzens des QFT-Tests bei der Diagnose der primären TB. Bei 5 Kindern mit Symptomen einer TB-Infektion war der QFT positiv; bei diesen Kindern wurde später eine TB-Erkrankung festgestellt. In 3 asymptomatischen Fällen, die keine Anomalien in der diagnostischen Bildgebung aufwiesen, war der QFT positiv; einer dieser Fälle entwickelte später eine TB. Bei 12 anderen Kindern war der QFT negativ und keines dieser Kinder hatte beim Followup nach 12 Monaten eine TB entwickelt.</p>
<p>Connell T, Bar-Zeev N, Curtis N. Early detection of perinatal tuberculosis using a whole blood interferon-gamma release assay. <i>Clin Infect Dis</i> 2006; 42:82–5.</p>	<p>Fallbericht des QFT-Einsatzes bei 2 Kleinkindern (&lt; 6 Monate) mit Verdacht auf perinatale TB. Beide waren THT-negativ, aber die Röntgen-Thoraxuntersuchung deutete auf Miliar-TB hin und der QFT war bei beiden Kindern positiv. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde bei beiden Kindern prompt eine Anti-TB-Behandlung eingeleitet und nach 6 Wochen wurde aus den Magenaspiraten <i>M. tuberculosis</i> kultiviert.</p>
<p>Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. <i>Thorax</i> 2006; 61:616–20.</p>	<p>Australische Studie zum Vergleich der Leistung von QFT und THT beim Nachweis von LTBI und TB-Erkrankungen bei 101 Kindern. In der LTBI-Risikogruppe (n = 42, medianes Alter 9,2 Jahre) waren 26 % QFT-positiv, während 70% THT-positiv waren. Jedoch war der QFT bei allen 9 Kindern mit einer TB-Erkrankung positiv (medianes Alter 3,9 Jahre), während die THT-Ergebnisse nur für 6 dieser 9 Kinder vorliegen und bei 4 von 6 positiv waren (bei ≥ 10mm).</p>
<p>Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvão M, Latorre I, Milà C, Blanco S, Jiménez MA, Prat C, Lacom A, Altet N, Ausina V. Comparison of two commercially available interferon-gamma blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis infection. <i>Clin Vaccine Immunol</i> 2007; Oct 31 [Epub ahead of print].</p>	<p>Studie zur Untersuchung von Elispot und QFT beim Nachweis von TB bei 626 Erwachsenen und Kindern mit aktiver TB bzw. latenter Infektion. In dieser Studie hatten 9 Kinder aktive TB und beide Tests ergaben ähnliche Ergebnisse – QFT und Elispot waren in 67% der Fälle (6 von 9) positiv.</p>
<p>Tsiouris SJ, Austin J, Toro P, Coetzee D, Weyer K, Stein Z, El-Sadr WM. Results of a tuberculosis-specific IFN-gamma assay in children at high risk for tuberculosis infection. <i>Int J Tuberc Lung Dis</i> 2006; 10:939–41.</p>	<p>Dies war die erste Studie zum Vergleich von QFT mit THT bei 184 südafrikanischen Kindern zwischen 5 und 15 Jahren ohne TB-Vorgeschichte, aber mit aktuellem oder vorausgegangenem TB-Kontakt. QFT und TST waren in 33,2% bzw. 43,5% der Kinder positiv (p &lt; 0,001) (bei ≥ 10mm), was zeigt, dass der QFT vermutlich spezifischer ist als der THT. Es wurden keine unschlüssigen QFT-Ergebnisse berichtet.</p>

### Wie empfindlich ist der QFT bei Kindern?

QFT hat sich bei Kindern unter 6 Monaten und bei Kindern mit bakteriologisch bestätigter TB als effektiv erwiesen (die Sensitivität des QFT betrug 93%).<sup>(14)</sup> Die Sensitivität des THT bei Kindern mit aktiver TB ist gering, bei Kindern mit disseminierter TB, Mangelernährung oder HIV-Infektion sogar noch geringer – alle diese Faktoren sind in Regionen mit hoher TB-Prävalenz sehr häufig.<sup>(17,18,19)</sup> In einer Studie mit Kindern, die in engem Kontakt mit Abstrich-positiven TB-Patienten lebten, identifizierte der QFT mehr TB-infizierte Kinder als der THT. Positive QFT-Ergebnisse wiesen eine signifikante Korrelation mit dem Abstrichstatus der infizierten Erwachsenen auf, während dies beim THT nicht der Fall war.<sup>(16)</sup>

### Wie oft erzielt der QFT ein unschlüssiges Ergebnis und was hat ein solches Ergebnis zu bedeuten?

Unschlüssige Ergebnisse sind beim QFT sehr selten. In klinischen Studien, an denen sich auch Kinder < 4 Jahren sowie mangelernährte Kinder beteiligten, lag die Rate unschlüssiger QFT-Ergebnisse bei 0 bis 4,1%.<sup>(13,15,20)</sup> Ein unschlüssiges QFT-Ergebnis ist jedoch von Bedeutung – es deutet nämlich auf Anergie hin und steht nicht für einen ungültigen Test. Durch die interne positive Kontrolle (Phytohämagglutinin-Röhrchen) ermöglicht der QFT die Unterscheidung zwischen unschlüssigen und echten negativen QFT-Ergebnissen. Die positive Phytohämagglutinin-Kontrolle kann durch unsachgemäße Handhabung der Blutprobe beeinträchtigt werden und sollte nicht als alleinige Grundlage der Beurteilung des Immunstatus herangezogen werden. Im Gegensatz dazu erlaubt ein negatives THT-Ergebnis keine Unterscheidung zwischen anergischen Patienten und solchen mit einem echten negativen THT-Befund.

**Bisher wurden über 130 unabhängige Arbeiten über den Einsatz des QFT veröffentlicht. Inzwischen gibt es eine starke klinische Evidenz, die den Einsatz des QFT bei Kindern unterstützt. Die Menge publizierter Arbeiten, die belegen, dass der QFT eine erhebliche Verbesserung beim Nachweis von TB bei Kindern darstellt, wächst rapide.**



“QFT kann beim Nachweis der latenten TB-Infektion bei Kontaktkindern ≤ 5 Jahre den THT ersetzen, insbesondere bei solchen, bei denen aufgrund einer BCG-Impfung oder einer Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien ein falsch-positiver THT vorliegen könnte”.<sup>(13)</sup>



## Literatur

1. Grzybowski S, Barnett GD, Styblo K. Contacts of cases of active pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1975; 50:90-106.
2. Loudon RG, Williamson J, Johnson JM. An analysis of 3,485 tuberculosis contacts in the city of Edinburgh during 1954-1955. *Am Rev Tuberc* 1958; 77:623-43.
3. Shingadia, D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:624-32.
4. Almeida LM, Barbieri MA, Da Paixao AC, Cuevas LE. Use of purified protein derivative to assess the risk of infection in children in close contact with adults with tuberculosis in a population with high Calmette-Guérin bacillus coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1061-5.
5. Nelson LJ, Wells CD. Tuberculosis in children: considerations for children from developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2004; 15:150-4.
6. Gie RP, Beyers N, Schaaf HS, Goussard P. The challenge of diagnosing tuberculosis in children: a perspective from a high incidence area. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5 (Suppl. A):S147-9.
7. Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6:1038-45.
8. Zar HJ, Tannenbaum E, Apolles P, Roux P, Hanslo D, Hussey G. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in South Africa. *Arch Dis Child* 2000; 82:305-8.
9. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57:804-9.
10. Fine PE, Sterne JA, Ponnighaus JM, Rees RJ. Delayed-type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. *Lancet* 1994; 344:1245-9.
11. Black GF, Weir RE, Floyd S, Bliss L, Warndorff DK, Crampin AC, Ngwira B, Sichali L, Nazareth B, Blackwell JM, Branson K, Chaguluka SD, Donovan L, Jarman E, King E, Fine PE, Dockrell HM. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomised controlled studies. *Lancet* 2002; 359:1393-401.
12. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993; 17:968-75.
13. Okada K, Mao TE, Mori T, Miura T, Sugiyama T, Yoshiyama T, Mitarai S, Onozaki I, Harada N, Saint S, Kong KS, Chhour YM. Performance of an interferon-gamma release assay for diagnosing latent tuberculosis infection in children. *Epidemiol Infect* 2007; 8:1-9 [Epub ahead of print].
14. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, Magdorf K. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:322-8.
15. Dogra S, Narang P, Mendiratta DK, Chaturvedi P, Reingold AL, Colford JM Jr, Riley LW, Pai M. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect* 2007; 54:267-76.
16. Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brock I, Hart CA, Cuevas LE. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1383-8.
17. Donald PR. Childhood tuberculosis: out of control? *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8:178-82.
18. Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly IM, Coulibaly D, Mbengue A, Folquet AM, Ackah A, Sassan-Morokro M, Bonnard D, Maurice C, Nolan C, Kreiss JK, Greenberg AE. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 1997; 11:1151-8.
19. Madhi SA, Huebner RE, Doedens L, Aduc T, Wesley D, Cooper PA. HIV-1 co-infection in children hospitalised with tuberculosis in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4:448-54.
20. Tsiouris SJ, Austin J, Toro P, Coetzee D, Weyer K, Stein Z, El-Sadr WM. Results of a tuberculosis-specific IFN-gamma assay in children at high risk for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:939-41.

Weitere Informationen erhalten Sie von Cellestis oder auf unserer Website [www.cellestis.com](http://www.cellestis.com).

### Nordamerika/Südamerika

Cellestis Inc.  
E-Mail: [customer.service@cellestis.com](mailto:customer.service@cellestis.com)  
Fax: +1 661 775 7479  
Tel.: +1 661 775 7480 (außerhalb USA)  
gebührenfrei: 800 519 4627 (nur innerhalb USA)

### Europa/Mittlerer Osten/Afrika

Cellestis GmbH  
E-Mail: [europa@cellestis.com](mailto:europa@cellestis.com)  
Fax: +49 6151 428 59 110  
Tel.: +49 6151 428 59 0

### Asien/Ozeanien

Cellestis International  
E-Mail: [quantiferon@cellestis.com](mailto:quantiferon@cellestis.com)  
Fax: +61 3 9571 3544  
Tel.: +61 3 9571 3500