



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Institut für Versorgungsforschung in der
Dermatologie und bei Pflegeberufen

IVDP

Präventive Therapie bei Immunsuppression Pflicht oder Kür?

Albert Nienhaus
a.nienhaus@uke.de



- Ich bin
 - Arbeitsmediziner & Epidemiologe
- Ich habe
 - keinen Interessenskonflikt mit den kommerziellen Anbietern der IGRAs
 - keine Aktien
 - kein Mitarbeiter
 - keine Finanzierung von Reisen
 - keine Finanzierung von Studien





TNF-Antagonisten bei Psoriasis

TNF- α bei entzündlichen Erkrankungen

- Psoriasis
- Psoriasis Arthritis
- Morbus Crohn
- Colitis ulcerosa
- Ankylosierende Spondylitis
- Rheumatoide Arthritis
- Juvenile idiopathische Arthritis



Land	TB pro 100.000		
	Allgemeinbevölkerung	Rheumatoide Arthritis	TNF- α Blocker
USA	5,8	6.2	53
Spanien	21	95	1.113
Korea	67,2	257	2.558
Frankreich	8	-	117

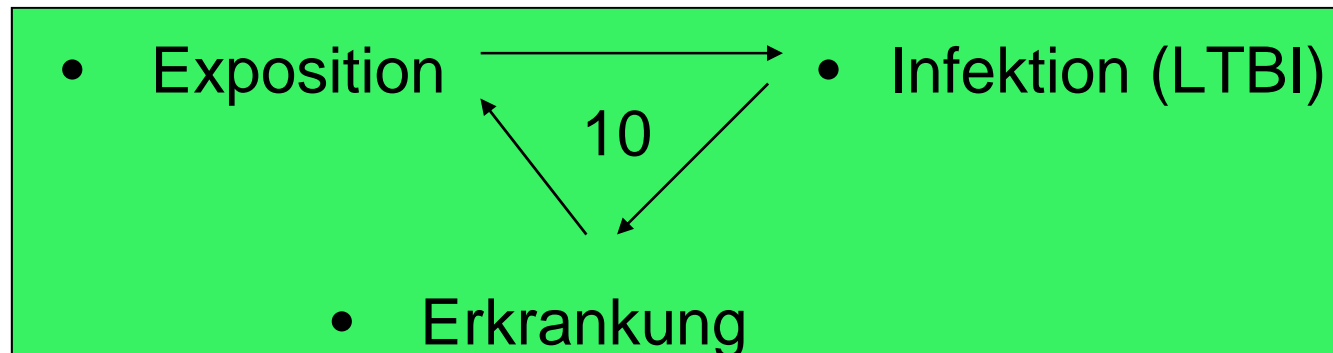
Wolfe et al. A&R, 2004; Gomez-Reino et al, A&R, 2003;
Seong et al, J Rheum, 2005; Tubach et al. A&R 2009



aktive Tuberkulose (TB) und latente TB-Infektion (LTBI)

- ✓ Luft übertragen
- ✓ geringe Infektiosität
- gefährdete Personen?

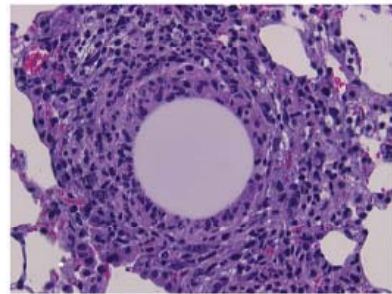
- **Diagnose der LTBI?**
- Progressionsrisiko 10% (5/5)?
- Chemoprävention?



- ✓ Diagnose: Mikroskopisch, Kultur, PCR
- ✓ Therapie: Vierfach, überwacht
- Zeitpunkt der Diagnose?



Immunreaktion nach TB-Infektion



MTB wandert in Lunge

MTB durchbricht
Alveolarwand

Lokale Reaktion Lunge
– Primärkomplex
(oft unerkant)

MTB wird von Lymph-
knoten aufgenommen

Vermehrung
der T-Zellen

Sensibilisierung von
peripheren T-Zellen

bis zu 8
Wochen

T-Zelle wandert
über Lymphe und
Blut in Lunge

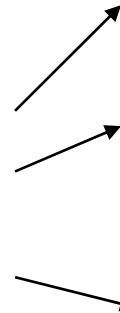
8 Tage

Reaktionen nach Infektion

Kontrolle gelingt nicht –
aktive TB >3 Monate



Lokale Reaktion Lunge
– Primärkomplex
(oft unerkant)



Transiente Infektion

Dormant state

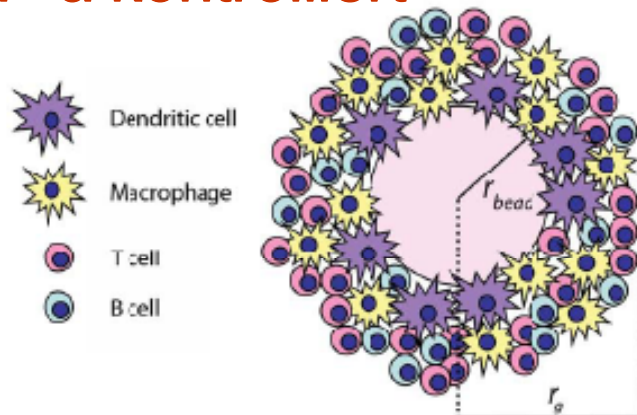


niedrige Replikation mit
Sensibilisierung von T4



ungehinderte
Replikation, fehlende
Immunantwort

TNF- α kontrolliert

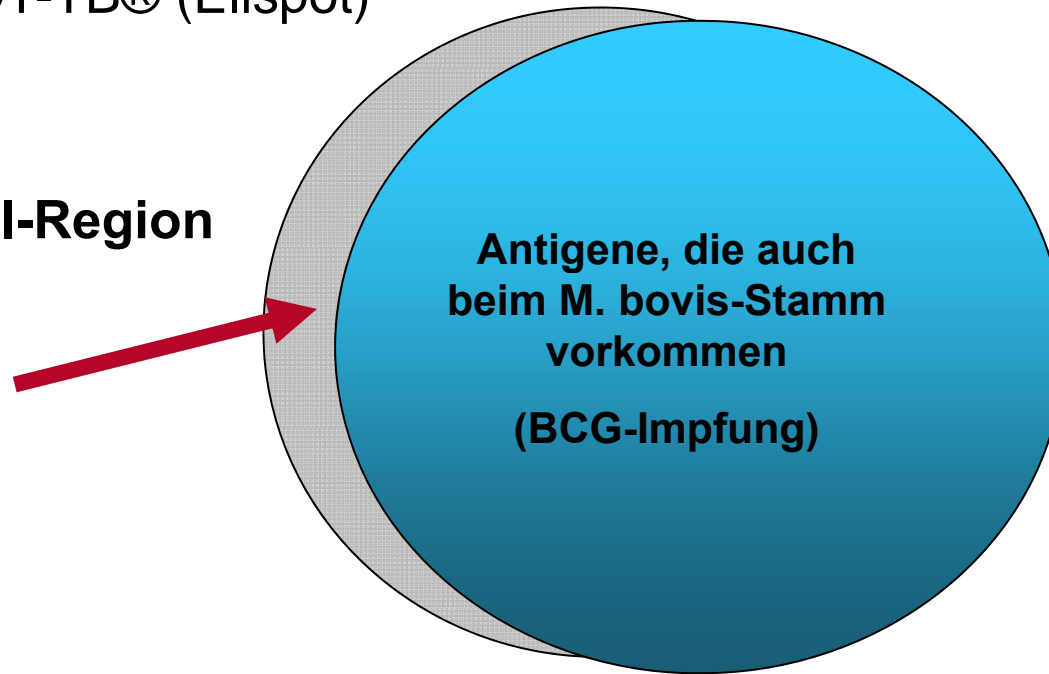




- QuantiFERON®-TB Gold In Tube (QFT)
- TSPOT-TB® (Elispot)

3 Antigene der RDI-Region

- ESAT-6
- CFP-10
- TB7.7



THT verwendet **Tuberkulin** (Mischung aus 200 Antigenen)

↪ falsch positive Testergebnisse



QuantiFERON-TB Gold In-Tube Cellestis Australien

a) die spezifischen TBC-Antigene für den Serum-Ansatz,



b) ein Lymphozyten-Mitogen als Kontrolle der generellen Stimulierbarkeit der Lymphozyten und



c) eine Leerkontrolle zum Erkennen einer eventuellen unspezifischen Aktivierung.



Moderne, automatisierte ELISA-Testung

TB-Ag-NIL $\geq 0,35$ IU/mL
ordentlich schütteln

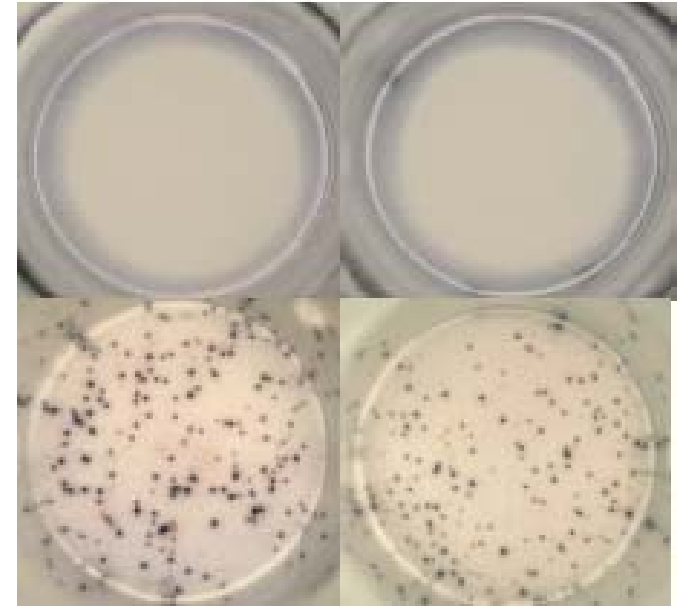


T-SPOT.TB

Oxford Immunotech, GB



- zentrifugieren
- Lymphozyten-Bande trennen
- Lymphozyten zählen
- Lymphozyten in 96-Platte
- TB-Antigen zugeben
- über Nacht inkubieren
- Farbreagenz zugeben
- Spots in 7 min



Vacutainer CPT™

positiv ≥ 6 Spots

6-8 Spots

Graubereich





Sensitivität und Spezifität von IGRA - Metaanalyse

- Sensitivität für aktive TB

	%	95%CI
– THT	70	(67-72)
– QuantiFERON®-Gold In Tube	84	(81-87)
– TSPOT-TB®	88	(86-90)
- Spezifität bei Unbelasteten

– QuantiFERON®-Gold In Tube	99	(98-100)
– TSPOT-TB®	88	(84-91)
– (THT >15mm)		(<60)

Diel, Loddenkemper, Nienhaus
CHEST 2010;37(4):952-968

CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians

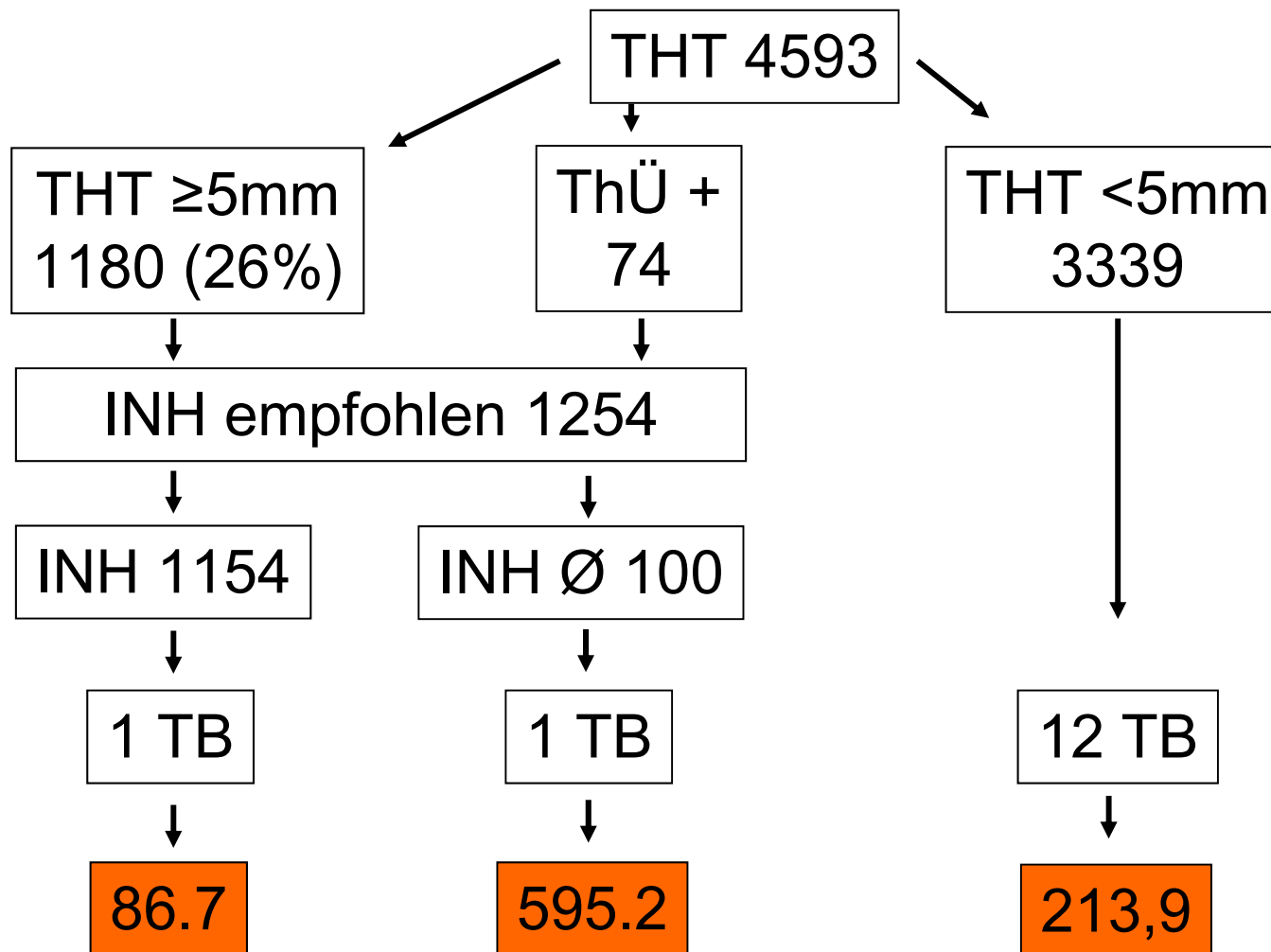
Evidence-Based Comparison of Commercial
Interferon- γ Release Assays for Detecting
Active TB : A Metaanalysis

Roland Diel, Robert Loddenkemper and Albert Nienhaus

Chest 2010;137;952-968; Prepublished online December 18, 2009;



TB / 100.000 Behandlungsjahre mit TNF-Antagonisten





Number to treat mit INH bei TNF-Antagonisten-Gabe

- Pat-Jahre TB-Fälle
- Vor 2002 8.671 41
- 2002-2006 8.717 15 (erwartet: 41,2)
- (verhindert: 26,2)

- INH-Behandlungen
- gesamt: 1.154
- **pro verhindertem Fall: 44**

nach: Gómez-Reino et al A&R 2007;57(5):756-761

BIOBADASER



Number to treat mit INH bei engen Kontakten in Hamburg

- 101 Indexpersonen
- 954 enge Kontakte
 - 604 (63%) positive im THT (>5 mm)
 - 17 (1%) aktive TB in zwei Jahren
 - 890 / 100.000 und Jahr
- **42 number to treat (80% Erfolg)**

Diel, ..., Nienhaus: Am J Resp Crit Care Med 2010
online first



- 101 TB-Fälle
- 954 **enge Kontakte** (mit follow up)
 - THT positiv 63.3% (n=604)
 - QFT positiv 20.8% (n=198)
- 51 Chemoprävention (INH/RIF) (2 QFT+/THT-) (0 TB)
- **Progression zu aktiver TB**
 - THT: 17 von 555 (3.1%)
 - QFT: 19 von 147 (12.9%)
 - <16 Jahre: 6 von 21 (29%)

Diel, ..., Nienhaus

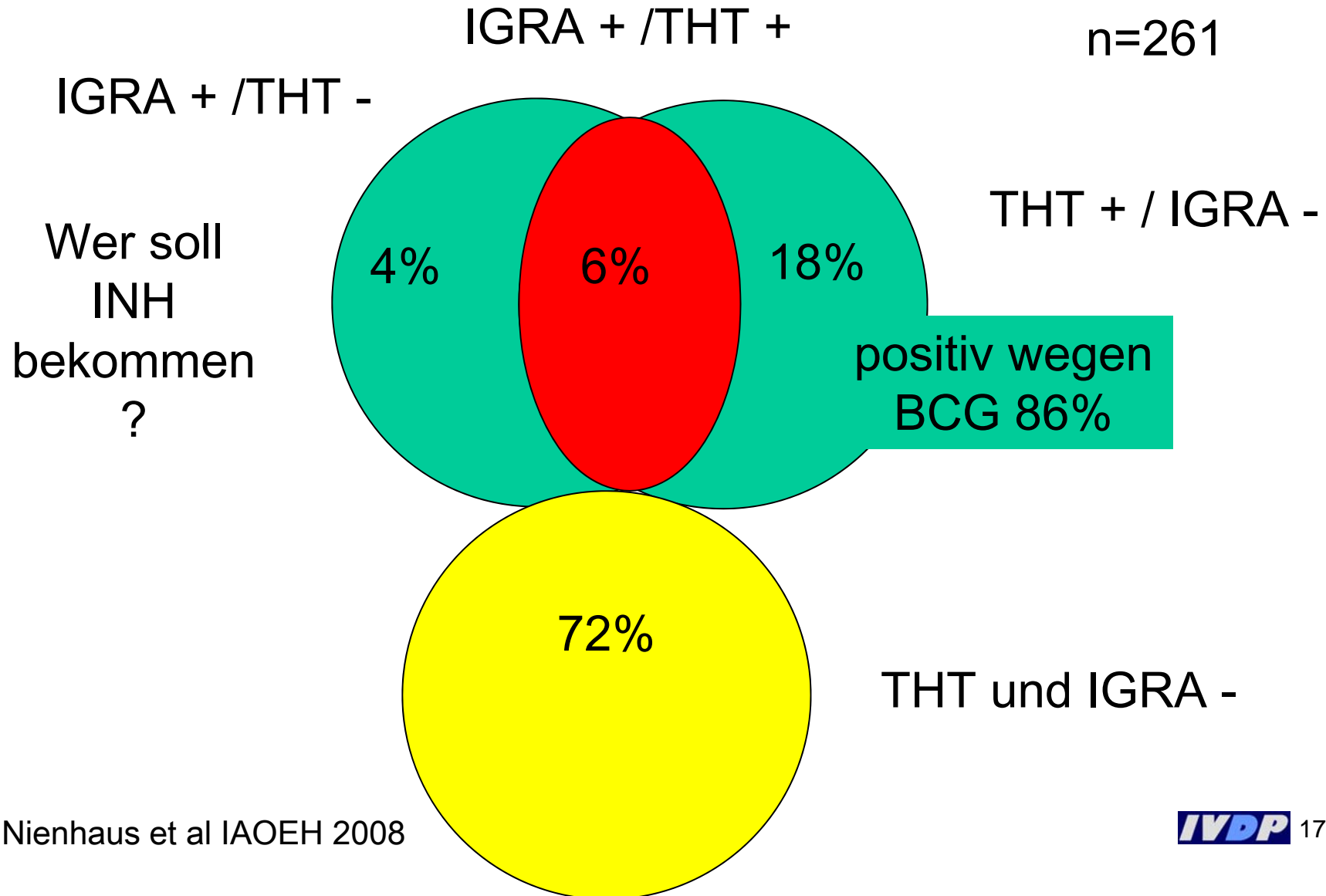
AJRCCM Articles in Press. Published on August 27, 2010

Copyright (C) 2010 by the American Thoracic Society.



• Effektivität IHN/RIF	100%	80%
• THT > 5 mm:	33	42
• QFT positive:	8	10

berechnet nach: Diel, ..., Nienhaus: AJRCCM Articles in Press. Published on August 27, 2010





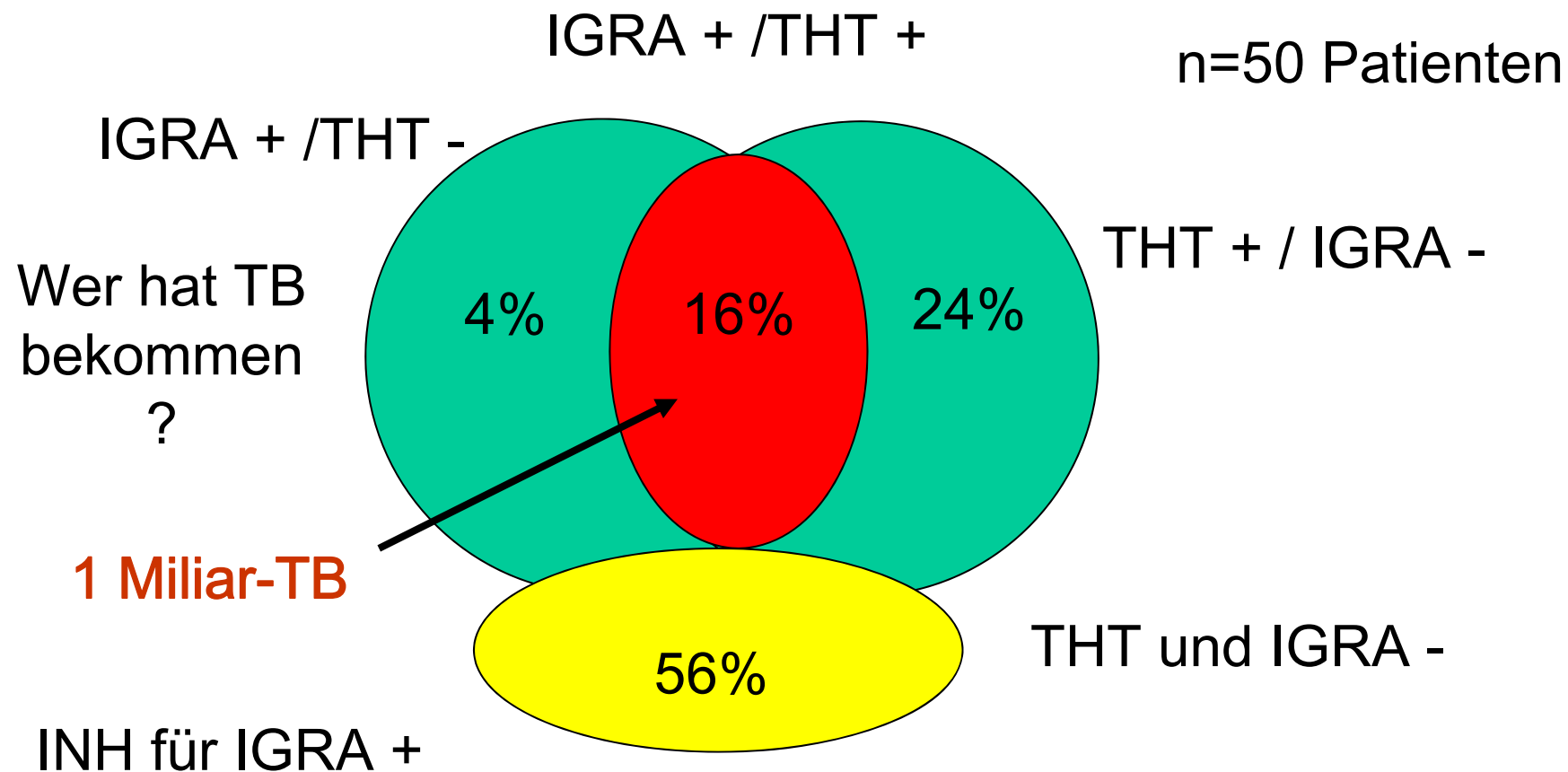
Alter erhöht Risiko für falsch negativen THT

	TST –/QFT+		p-value	Odds Ratio*	95%CI
	yes	no			
Age	O (%) [E]	N (%)			
1–39 years	12 (1.7) [12]	704 (98.3)	<0.0005	1	-
40–49 years	14 (5.7) [4.2]	232 (94.3)		3.1	1.3–6.8
50–68 years	8 (11.3) [1.2]	63 (88.7)		5.0	1.9–13.2
Total	34 (3.3) [17.3]	999 (96.7)			

Gender, being foreign born, previous TST, BCG vaccination and source population were not associated with TST –/QFT+ discordance; TST+ is defined as TST \geq 10 mm.

Nienhaus et al. PloS ONE 2008

Immunsuppressiva haben
ähnlichen Effekt auf THT





- 812 enge Kontaktpersonen von 123 kulturell bestätigten TB-Fällen
- QuantiFERON und T-SPOT.TB, wenn THT >5mm
- IGRA positiv
 - QFT-GIT 30%
 - T-SPOT.TB 29%
- Agreement 94%, Kappa 0.85
- Diel, ..., Nienhaus Chest 2009; 135(4):1010-8



- Undeterminiert
- BIG-Studie: 1-2%
 - Nienhaus et al. 2008, Schablon et al 2009, Torres Costa et al 2009
- Stationen, die selten QFT anfordern: 16%
 - UKE,
- Patienten mit immunsuppressiver Therapie: 10%
 - UKE, Mikrobiologie Prof. Apfelbacher

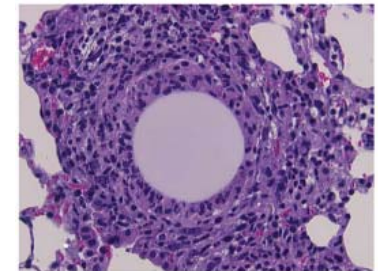


- Abbruchquote 39% (9 von 23 Patienten)
 - Irland Haroon et al. Rheumatol Int 2010
- medikamenten induzierte Hepatitis
- Kontrolle Leberenzyme alle 4 Wochen



- Anamnese
 - eigene TB
 - Kontakt zu TB-Patienten
 - Herkunft (Hochinzidenzland)

- Erhöhtes TB-Risiko durch TNF-Antagonisten
- TB-Risiko wie bei engen Kontaktpersonen
- Spezifität: IGRA >>> THT
- Sensitivität: IGRA > THT
- QuantiFERON und T.SPOT.TB gleichwertig
- IGRA reduziert Anzahl der Chemopräventionen
- THT nicht mehr zeitgemäß
- Konzentration der IGRA sagt uns was, nur was?





Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Institut für Versorgungsforschung in
der Dermatologie und bei Pflegeberufen

IVDP



Danke für Ihre
Aufmerksamkeit

a.nienhaus@uke.uni-hamburg.de