

Hochschule für Angewandte Wissenschaften
Hamburg

Fakultät Life Sciences

Studiengang Gesundheit

Vergleich des neuen Bluttestes mit dem
Tuberkulin-Hauttest zur Diagnose latenter
Tuberkulose in der betriebsärztlichen Praxis

Diplomarbeit

Vorgelegt am 20.10.2006

von

Anja Schablon

Högenstr.17

22527 Hamburg

Referent: Prof. Dr. Ralf Reintjes

Koreferent: Dr. med. Albert Nienhaus

Abstract

Vergleich des neuen Bluttests mit dem Tuberkulin-Hauttest zur Diagnose latenter Tuberkulose in der betrieblichen Praxis

Einleitung

Frühe Fallfindung und die Chemotherapie der latenten Tuberkulose (LTBI) sind Kernstücke der Tuberkulose-Präventionsstrategie. Bislang stand nur der Tuberkulin-Hauttest (THT) für die Diagnostik zur Verfügung. Neuerdings gibt es den Interferon-gamma release assay (IGRA), beim dem die Freisetzung von Interferon- γ durch die T-Zellen gemessen wird, die zuvor mit mycobakteriellen Antigenen (ESAT-6, CFP-10 und TB7.7) stimuliert worden sind. Er ist nach dem gegenwärtigen Stand der internationalen Literatur bei wohl vergleichbarer Sensitivität spezifischer als der THT (Hauer et al.2006). Der IGRA wurde bisher in der betriebsärztlichen Praxis noch nicht evaluiert.

Methode

Die Querschnittsstudie umfasst 235 Beschäftigte aus drei Krankenhäusern. Im Rahmen der Vorsorge- oder Umgebungsuntersuchungen wurden ein THT mit dem RT23 und ein Interferon-Gamma Bluttest (QFT-Gold in Tube Cellestis) simultan durchgeführt.

Ergebnisse

Je nach Definition für einen positiven THT liegt die Prävalenz der LTBI bei 24% (THT>5mm), 20% (THT \geq 10mm) und bei 8% (IGRA). Eine BCG-Impfung bestand bei 37%. Von Ihnen waren 39% im THT>5mm positiv. Beim THT \geq 10mm waren es 33%, aber lediglich 3% waren im IGRA positiv. Risikofaktoren für einen positiven IGRA in der multivariaten Analyse sind die Variablen „höheres Alter“ und die „Aufnahmestation“. Risikofaktoren für einen positiven THT sind: Geburt im Ausland, BCG-Impfung, Alter, die Infektionsstation, vorheriger THT und Tbc in der Familie. Die Übereinstimmung der Tests nach Kappa für die gesamte Studienpopulation ist gering $k=0,2$. Für die Gruppe der nicht BCG-Geimpften ist er befriedigend $k=0,4$.

Diskussion

Der IGRA produziert im Vergleich zum THT weniger falsch positive Testergebnisse. Er ist insbesondere bei Personen mit BCG-Impfung die bessere Untersuchungsmethode. Boostereffekte durch wiederholtes Testen werden vermieden. Röntgenaufnahmen zur Abklärung einer LTBI sind seltener notwendig. Die Durchführung einer Monotherapie sollte erst nach Bestätigung eines positiven THT mit dem IGRA erfolgen. Die Prävalenz der LTBI bei Beschäftigten im Gesundheitswesen war in dieser Population deutlich geringer (8%) als bisher angenommen (40% in Kralj et al. 1997). Die Verwendung des IGRA in der betriebsärztlichen Praxis wird empfohlen. Zur Klärung noch offener sollte er weiter evaluiert werden.

Abstract

Comparison of the new blood test with the tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis in a working environment

Introduction

Early case finding and the chemotherapy of latent tuberculosis (LTBI) are the central points in tuberculosis prevention strategy. The only available diagnostic test has long been the tuberculin skin test (TST). A interferon-gamma release assay (IGRA) has now become available in which the release of interferon- γ is measured from T-cells subjected to prior sensitisation with mycobacterial antigens (ESAT-6, CFP-10 and TB7.7). Current international literature indicates that the sensitivity is comparable to that of the TST (Hauer et al.2006). The IGRA has not yet been evaluated in a working environment

Method

This cross-sectional study includes employees from three hospitals. In the context of prophylactic and environmental studies, a TST was performed simultaneously with the RT23 and an interferon-gamma release assay (QFT-Gold in Tube Cellestis). The study population consisted of 235 volunteers.

Results

Depending on the definition for a positive TST, the prevalence of LTBI is 24% (THT>5mm), 20% (THT \geq 10mm) or 8% (IGRA). 37% of the volunteers had been given a BCG vaccination. 39% of these were THT>5mm positive. The corresponding figure was 33% for THT \geq 10mm. However, only 3% were positive in the blood test. Risk factors in multivariate analysis for a positive IGRA were the variables "greater age" and "admission ward". The risk factors for positive TST are birth abroad, BCG vaccination, age, infection ward, prior TST and Tbc in the family. The agreement between the two tests according to kappa is low, with $k=0.2$. Agreement is satisfactory for the volunteers who had not been vaccinated with BCG, with $k=0.4$.

Discussion

In comparison to the TST, the IGRA gives fewer false positive test results. It is the better investigation method, particularly for subjects who have been vaccinated with BCG. Booster effects from repeated testing are avoided. It is rare that it is necessary to take an X-ray to clarify the results of an LTBI. Monotherapy should only be performed after a positive TST has been confirmed with the IGRA. The prevalence of LTBI in health service employees was markedly lower in this population (8%) than had been assumed (40% in Kralj et al. 1997). Use of the IGRA in a working environment is recommended. There are however unanswered issues which must be subject to further evaluation.

Abkürzungsverzeichnis

BCG	Bacillus-Calmette-Guerin
BGW	Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege
CDC	US Center for Disease Control and Prevention
CFP-10	culture filtrate protein 10
CI	Konfidenzintervall
DOTS	Directly observed treatment, short course
DZK	Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose
ELISPOT	Enzyme-linked Immunospot Assay
ESAT	early secreted antigenic target 6 kD protein
IGRA	Interferon-gamma-release-assay
LTBI	Latente Tuberkulose Infektion
MTB	Mycobakterium tuberculosis
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NTM	Non Tuberculosis mycobacterium
OR	Odds-Ratio
QFT-G	QuantiFERON®-TB-Gold In Tube
RKI	Robert-Koch Institut
Tbc	Tuberkulose
THT	Tuberkulin-Hauttest nach Mendel-Mantoux
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
2	Hintergrund	8
2.1	Tuberkulose	8
2.2	Tuberkulose-Schutzimpfungen (BCG-Impfung)	9
2.3	Weltweite Bedeutung der Tuberkulose	9
2.4	Tuberkulose in Deutschland.....	10
2.5	Weltweite Strategie zur Bekämpfung der Tuberkulose	11
2.6	Diagnostik der Tbc und die Rolle der Betriebsärzte	12
2.7	Evaluation von Testverfahren	15
2.8	Derzeitiger Forschungsstand und Fragestellung dieser Arbeit.....	17
3	Methode	19
3.1	Studienpopulation	19
3.2	Datensammlung.....	19
3.3	Der Tuberkulin-Hauttest nach Mendel-Mantoux (THT)	20
3.4	Quantiferon-Gold in Tube (QFT-G).....	21
3.5	Deskriptive Analyse	22
3.6	Bivariate Analyse	22
3.7	Stratifikation	23
3.8	Logistische Regression.....	23
3.9	Der Konkordanzindex Kappa	24
3.10	Korrelation nach Spearman	25
3.11	Datenanalyse	25
4	Ergebnisse	26
4.1	Beschreibung der Studienpopulation	26
4.2	Bivariate Analyse der Zielvariablen.....	30
4.2.1	Bivariate Analyse für den THT mit dem Cut-Point >5mm.....	31
4.2.2	Bivariate Analyse für den THT mit dem Cut-Point ≥ 10 mm.....	33
4.2.3	Bivariate Analyse für den IGRA.	35
4.3.	Analyse der Testübereinstimmung nach Stratifikation für BCG-Impfung und vorherigem THT	37
4.4	Multivariate Analyse von Einflussfaktoren auf die Testergebnisse.....	39
4.5	Analyse der Einflußfaktoren für diskordante Testergebnisse	41
5	Diskussion.....	42
5.1	Limitationen und Ausblick	51
6	Literatur.....	53

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	59
Eidesstattliche Erklärung.....	60
Danksagung.....	61
Anhang.....	62
Anlage 1 Fragebogen zur Dateneingabe	62
Anlage 2 Erläuterungen zum Fragebogen	64
Anlage 3 Posterveröffentlichung dieser Studie bei der 1. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Epidemiologie, Greifswald 21.-23.9.2006	66
Anlage 4 Tabelle 10.....	67

1 Einleitung

Nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist rund ein Drittel der Weltbevölkerung mit dem MTBI infiziert. Jährlich erkranken acht bis neun Millionen Menschen weltweit neu an Tuberkulose (WHO 2005). An den Folgen der Erkrankung sterben jährlich etwa zwei Millionen Menschen. Die Tbc-Inzidenz steigt jährlich weltweit um etwa 1,1%. Damit ist die Tuberkulose vor der Malaria und HIV/AIDS die häufigste Infektionskrankheit und unter den HIV-Infizierten die häufigste Todesursache (vgl. Sagebiel et al. 2003 S. 34ff).

Lange Zeit stand zur Diagnose der latenten Tuberkulose (LTBI) nur der Tuberkulin-Hauttest (THT) zur Verfügung. Seit 2005 ist auch in Deutschland der neue spezifische Bluttest (Interferon-gamma release assay) zugelassen. Laut der internationalen Literatur ist er bei vergleichbarer Sensitivität spezifischer als der THT (Hauer et al. 2006). Nach dem Wegfall des Stempeltestes stand den Betriebsärzten im Gesundheitswesen für die Routine- und Umgebungsuntersuchungen nur der THT nach Mendel-Mantoux zur Verfügung. Aufgrund seiner bekannten Nachteile wird er von den Betriebsärzten nur ungern verwendet. Der neue Interferon-gamma release assay (IGRA) scheint eine viel versprechende Alternative darzustellen.

In der vorliegenden Querschnittsstudie wird der neue IGRA in der betriebsärztlichen Praxis evaluiert. An drei Krankenhäusern, die bei der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) versichert sind, wurde zeitgleich bei Routine- und Umgebungsuntersuchungen der THT (RT 23) und der IGRA (QFT-Gold in Tube Cellestis) durchgeführt. Die Studie soll prüfen wie gut die beiden Testverfahren übereinstimmen, welche Gründe es für unterschiedliche Ergebnisse gibt, wie hoch die Prävalenz der LTBI im Gesundheitsdienst ist und ob der IGRA besser mit dem Grad der Exposition übereinstimmt als der THT.

Die Arbeit gliedert sich in folgende Abschnitte: Kapitel 2 beschäftigt sich mit dem Hintergrund zur Studie. In Kapitel 3 werden das Studiendesign, methodische Überlegungen und das Vorgehen bei der Datenerhebung und Auswertung beschrieben. Im Kapitel 4 werden die Ergebnisse aufgezeigt. Das letzte Kapitel 5 der Arbeit umfasst die Diskussion der Ergebnisse unter Einbeziehung der internationalen Literatur.

2 Hintergrund

2.1 Tuberkulose

Die Tuberkulose (Tbc) wird durch den Erreger *Mycobacterium tuberculosis* ausgelöst. Die Klinik der Tbc zeichnet sich durch vielfältige Symptome aus, die individuell unterschiedlich ausgeprägt sein können. Allgemeinsymptome sind Gewichtsabnahme, leichtes Fieber, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Nachtschweiß. Zumeist befällt die Tuberkulose die Lunge, in diesem Fall sind Husten, ggf. blutiger Auswurf, Atemnot und stechende Brustschmerzen die Symptome (vgl. Sagebiel et al. 2003, S. 41). Die Übertragung erfolgt über den Luftweg. Durch den Husten oder Auswurf werden die Aerosole mit dem Bakterium in die Luft transportiert. Atmet eine andere Person diese kontaminierte Luft ein, kann sie sich ebenfalls mit dem Erreger infizieren. Die Tbc manifestiert sich zwar meist in der Lunge, aber sie kann auch andere Organe befallen wie die Lymphknoten, Pleura, Urogenitaltrakt sowie Knochen und Gelenke. Nicht jede Tbc-infizierte Person erkrankt (CDC 2005b).

Latente Tuberkulose

Personen mit einer latenten Tuberkulose (LTBI) sind mit *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infiziert, fühlen sich jedoch nicht krank und weisen keine der oben genannten Symptome auf. Sie sind nicht infektiös und können die Tbc nicht übertragen. Aber 5-10% entwickeln im Laufe ihres Lebens eine aktive Tbc (Hauer et al. 2006). Das Risiko, eine aktive Tbc zu entwickeln, ist in den ersten beiden Jahren nach der Infektion mit dem Erreger höher. Des Weiteren steigt das Risiko deutlich an, wenn das Immunsystem aufgrund anderer Erkrankungen, wie z.B. HIV-Infektion oder Kortisonbehandlung, geschwächt ist. Aus diesen Gründen wird empfohlen, auch die LTBI antibiotisch zu behandeln (CDC 2006a).

Therapie der Tuberkulose

Die Tbc ist, wenn sie rechtzeitig erkannt wird, durch eine kombinierte Chemotherapie heilbar. Wichtig für die frühzeitige Reduzierung der Infektionsgefahr ist die Isolierung infektiöser Patienten sowie die schnelle, eindeutige Diagnostik und Therapie. Bei der Erkrankung unkooperativer Patienten oder bei vorhandener Medikamentenresistenz sollte die Therapie überwacht werden. Die wichtigsten Medikamente sind Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB). In Deutschland wird eine initiale Vierfachtherapie mit INH, RMP, PZA und EMB empfohlen. Die Therapiedauer sollte bis zu neun Monaten betragen (Schaberg et al. 2001).

2.2 Tuberkulose-Schutzimpfungen (BCG-Impfung)

Bacillus-Calmette-Guerin, kurz BCG genannt ist die am häufigsten verwendete Impfung weltweit. Ihr Schutzmechanismus ist bislang noch nicht vollständig erforscht. BCG ist eine Lebendvakzine aus abgeschwächten Erregern der Rindertuberkulose. Man vermutet, dass sie die Progression einer Infektion zu einer aktiven Tbc-Erkrankung verhindert. Es wurde allerdings noch nicht am Menschen untersucht, ob sie auch vor einer Infektion selbst schützt (Soysal et al. 2005). In Deutschland wird eine BCG-Impfung mit dem zurzeit erhältlichen Impfstoff seit 1998 aufgrund der günstigen epidemiologischen Entwicklung und der Impfkomplicationen durch den Lebendimpfstoff nicht mehr empfohlen (RKI 2002). Nur für Kinder mit hohem Infektionsrisiko wird sie weiterhin empfohlen. Soysal et al. (2005) kommen zu dem Schluss, dass eine BCG-Impfung auch vor einer Infektion schützt, dies würde neue Wege bei der Entwicklung von neuen und verbesserten Impfstoffen öffnen. Trunz et al. (2006) stellten fest, dass die BCG-Impfung eine kosteneffektive Maßnahme gegen schwere Tbc im Kindesalter ist, aber nur in Ländern mit hoher Inzidenz als Strategie zur Ergänzung der Chemotherapie von aktiver Tbc beibehalten werden sollte.

2.3 Weltweite Bedeutung der Tuberkulose

Nach Schätzung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist rund ein Drittel der Weltbevölkerung mit dem MTBI infiziert. Jährlich erkranken acht bis neun Millionen Menschen weltweit neu an Tuberkulose, darunter knapp vier Millionen an der infektiösen mikroskopisch positiven Form (RKI 2006b, WHO 2005). An den Folgen der Erkrankung sterben jährlich etwa zwei Millionen Menschen, davon drei Viertel im Alter zwischen 15 und 54 Jahren. Jährlich steigt die Tbc-Inzidenz laut WHO weltweit um etwa 1,1%. Damit ist die Tuberkulose vor der Malaria und HIV/AIDS die häufigste Infektionskrankheit und unter den HIV-Infizierten die häufigste Todesursache (vgl. Sagebiel et al. 2003 S. 34ff). Ein großes Problem stellt die Tbc für die Entwicklungsländer dar. Dort treten ca. 95% der weltweiten Neuerkrankungsfälle auf.

Die Ausbreitung der Tbc wird durch Faktoren wie Armut, kriegerische Konflikte, schlechte medizinische Versorgung, bestehende HIV-Infektion, demografische Entwicklungen wie z. B. Bevölkerungszunahme und Migration begünstigt. Somit liegt die Haupterkrankungslast in den ärmeren Ländern der südlichen Hemisphäre. Stark betroffen sind der afrikanische Kontinent und Südostasien. Indien hat mit schätzungsweise 1,8 Millionen die weltweit höchste Zahl an Tbc-Neuerkrankungen pro Jahr zu verzeichnen, gefolgt von China mit 1,5 Millionen. Die weltweit höchste Inzidenzrate fand sich für Zimbabwe mit 628/100.000. Die Raten dieser Länder

liegen fast 60-mal so hoch wie in Deutschland (8/100.000) (vgl. Sagebiel 2003, S.36). Durch den politischen Umbruch und die damit verbundenen sozialen Veränderungen ist in Osteuropa die Tbc-Inzidenz in den vergangenen Jahren stark angestiegen. Die fortschreitende Verarmung und Obdachlosigkeit in großen Teilen der Bevölkerung, gekürzte Gesundheitsbudgets mit daraus resultierenden Versorgungsproblemen bei Medikamenten und Laborbedarf sowie das Zurückfahren von Tbc-Programmen führen oft zu inadäquater Therapie. Dies ist ein Hauptproblem für die Entwicklung und Entstehung resistenter und multiresistenter Tuberkulosen (Sagebiel et al. 2003 S. 39 ff). Demgegenüber nimmt die Inzidenz in West- und Zentraleuropa und im mittleren Osten ab. Die globale Zunahme der Tbc und die Zuwanderung aus Hoch-Inzidenzländern mit einer Inzidenz von 20 oder mehr Fällen pro 100.000 Einwohner (Euro TB, 1998) wird aber auch Auswirkungen auf die Industrienationen haben (RKI 2006b).

2.4 Tuberkulose in Deutschland

Die hier vorgestellten Daten stammen aus dem aktuellen Bericht des RKI (2006a) zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für das Jahr 2004.

Im Jahr 2004 wurden 6.583 Tuberkulosefälle gemeldet, dies entspricht einer Inzidenz von 8,0 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner. Im Vorjahr lag sie bei 8,7. Damit setzt sich der rückläufige Trend in Deutschland fort. Männer erkranken deutlich häufiger an Tbc als Frauen. Die Inzidenz bei Männern lag bei 9,7 Erkrankungen pro 100.000 und war damit 1,5-mal so hoch wie bei den Frauen (Inzidenz 6,3). Bei der Altersverteilung zeigt sich ein Häufigkeitsgipfel in den mittleren Altersgruppen zwischen 20 und 39 Jahren sowie ein Anstieg in den höheren Altersklassen ab 50 Jahre. Der erste Häufigkeitsgipfel wird durch Erkrankungen bei Personen ausländischer Herkunft erklärt. Die Inzidenz bei ausländischen Staatsbürgern lag bei 30,6/100.000 Einwohnern und damit 5,5-mal höher als bei der deutschen Bevölkerung (5,5/100.000). Der Anteil der Erkrankten mit ausländischer Staatsbürgerschaft ist gegenüber dem Vorjahr signifikant angestiegen. Sie weisen eine wesentlich jüngere Altersstruktur auf als die Erkrankten mit deutscher Staatsbürgerschaft. Über die Hälfte der Erkrankten (54,4%) waren in Deutschland und 45,6% im Ausland geboren. Die im Ausland Geborenen stammen vorwiegend aus osteuropäischen Ländern mit erhöhtem Tbc-Risiko. Auch ihr Anteil ist im Vergleich zu den Vorjahren leicht angestiegen. Vergleicht man die Daten zur Staatsangehörigkeit mit den Angaben zum Geburtsland wird deutlich, dass die Bedeutung der Migration um 10% unterschätzt wird, wenn nur die Staatsangehörigkeit erfasst wird. 11,7% im Ausland Geborene besitzen mittlerweile die deutsche Staatsangehörigkeit.

Auch in Deutschland nimmt die Zahl der resistenten Erreger deutlich zu. Der Anteil der Erreger, die gegen mindestens eines der fünf Standardmedikamente resistent sind, stieg von 11,1% im Jahr 2001 auf 13,9% im Jahr 2004. Hier besteht ein Zusammenhang zwischen Geburtsland und dem Status der Vorbehandlung. Resistenzen kommen häufiger bei Patienten vor, die im Ausland geboren sind. Die Mortalitätsrate in Deutschland liegt bei 0,3/100.000 Einwohner (RKI 2006a). Diese Zahlen für Deutschland verdeutlichen die Notwendigkeit einer einheitlichen weltweiten Strategie zur Bekämpfung und Eindämmung der Tuberkulose, da diese vor nationalen Grenzen keinen Halt macht und im Zuge der Globalisierung viele Menschen in andere Teile der Welt immigrieren.

2.5 Weltweite Strategie zur Bekämpfung der Tuberkulose

Die Tuberkulose-Kontrolle basiert weltweit auf zwei Grundsätzen, die in den „millennium development goals“ und der DOTS-Strategie (directly observed treatment, short course) erläutert werden. Im Januar 2006 wurde der Global Plan to Stop TB 2006-2015 der WHO veröffentlicht (www.stopb.org). Die „millennium development goals“ der WHO zur Eradikation der Tuberkulose sehen vor, die Prävalenz sowie die durch die Tbc verursachten Todesfälle bis zum Jahr 2015 im Vergleich zum Jahr 1990 um die Hälfte zu reduzieren. Außerdem sollten bis Ende 2005 70% aller Neuerkrankungen entdeckt und 85% der Erkrankten geheilt werden. Dieses Ziel wurde auch in Deutschland für 2004 nicht erreicht (RKI 2005).

Damit die Reduktion der Todesfälle erreicht, die Entstehung von Multidrug Resistenzen verhindert und die Kontrolle der Tbc vorangetrieben wird, wurde von der WHO die Strategie DOTS (directly observed treatment, short course) propagiert.

Diese basiert auf fünf Säulen:

- Politisches Engagement
- Passive Fallfindung mit bakteriologisch gestützter Diagnose
- Direkt überwachte standardisierte Behandlung
- Gesicherte kontinuierliche Medikamentenversorgung
- Sorgfältige standardisierte Meldung, Dokumentation und Berichterstattung

Trotz der Verbreitung der DOTS-Programme besteht noch immer eine Diskrepanz zwischen der von den Tbc-Programmen erreichten Bevölkerung und den niedrigen Fallzahlen der tatsächlich entdeckten Tbc-Fälle. Dies legt den Verdacht nahe, dass doch nicht alle Bevölkerungsschichten Zugang zu den Programmen haben. Ende 2002 hatten nur 18 Länder die von der WHO gesetzten Ziele für die Entdeckung von Neuerkrankungen (70%) und den Behandlungserfolg (85%)

erreicht. Damit sind die Ziele zur Eradikation der Tbc in Gefahr. Neben Gründen wie unqualifiziertes Personal, unzureichende Diagnosesicherung durch den THT, schlechte Dokumentation und Evaluationsstandards sowie eingeschränkter Infrastruktur ist die HIV-Pandemie ein wichtiger Grund für den Anstieg der Tbc-Inzidenz. LTBI und frische Tuberkulosen entwickeln sich bei einer bestehenden HIV-Infektion und AIDS schneller zu einer florierenden Erkrankung. Dies hat vermehrte Übertragungen zur Folge. Eine weitere Gefahr für die Zielerreichung der WHO besteht in der Ausbreitung von Medikamentenresistenzen. Gerade in Osteuropa entwickelt sich dies zu einem großen Problem. Wichtig ist es, die vollständige Umsetzung der DOTS-Programme zu erreichen. Gelingt dies nicht, sind auch die „millennium development goals“ für 2015 in Gefahr. Daneben gibt es erweiterte Richtlinien für die Behandlung resistenter Tuberkulosen (RKI 2005). Trotz aller Schwierigkeiten zeigt das Beispiel Peru, wie erfolgreich das Programm der WHO sein kann. Das Land konnte nach zehn Jahren konsequenter Umsetzung von der Liste der Hoch-Inzidenzländer gestrichen werden. Wichtig für die erfolgreiche Bekämpfung und Eindämmung der Tbc ist neben der frühen Fallfindung, der Identifikation von Risikogruppen auch die gesicherte Diagnose einer LTBI.

2.6 Diagnostik der Tbc und die Rolle der Betriebsärzte

2004 wurden 84% der Fälle in Deutschland aufgrund von Symptomen (60%) oder Zufallsbefunden durch die so genannte passive Fallfindung diagnostiziert. In nur 16% der Fälle führte die aktive Fallfindung in Risikogruppen in Form von Umgebungsuntersuchungen im Umfeld eines Erkrankten, Screening-Untersuchungen von Risikogruppen, zur Diagnose einer Tbc (RKI 2006a).

Die Durchführung von Umgebungsuntersuchungen wird im Infektionsschutzgesetz (§26 IfSG 2001) geregelt und von den Gesundheitsämtern durchgeführt. Dabei orientieren diese sich an den Richtlinien des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) (Ferlinz 1996).

In der Biostoffverordnung sind die gesetzlichen Rahmenbedingungen für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen von Beschäftigten mit erhöhtem Infektionsrisiko geregelt (Bundesgesetzblatt 2004). Danach sind obligate Vorsorgeuntersuchungen bei Beschäftigten in Tuberkuloseabteilungen und anderen pulmologischen Einrichtungen durchzuführen, wenn diese regelmäßig Kontakt zu kranken oder krankheitsverdächtigen Personen haben. Gleiches gilt für Beschäftigte in Labors, die regelmäßig infizierte Proben oder Verdachtsproben untersuchen. Darüber hinaus ist den Beschäftigten eine Vorsorgeuntersuchung anzubieten, wenn sie gegenüber Mycobakterien exponiert waren.

Die aktive Tuberkulose wird in den meisten Fällen durch die Kombination aus Anamnese, radiologischen Befunden und mittels der Sputum-Mikroskopie oder Kultur diagnostiziert. Im Gegensatz dazu ist eine mikrobiologische Identifizierung von Personen mit einer LTBI nicht möglich.

Zur Diagnose einer LTBI stehen immunologische Verfahren wie der Tuberkulin-Hauttest nach Mendel-Mantoux (THT) zur Verfügung. Seit einem Jahrhundert wird der Tuberkulin-Hauttest (nach Mendel-Mantoux) zur Erkennung einer LTBI verwendet, er weist allerdings einige bekannte Nachteile auf. Eine frühere BCG-Impfung, oder auch die Kreuzreaktionen bei Exposition zu Umweltmycobakterien führen zu falschen positiven Ergebnissen. Falsch-negative Ergebnisse können z.B. bei immungeschwächten Personen vorkommen. Gerade für Niedrig-Inzidenzländer ist der THT aufgrund seines geringen positiven prädiktiven Wertes nicht als Screening-Methode geeignet. Fehlerquellen ergeben sich bei der Anlage, dem Ablesen und der Interpretation des Testes. Die Probanden müssen sich zum Testablesen ein zweites Mal vorstellen, was häufig nicht in dem empfohlenen Zeitfenster erfolgt. Die höhere Anzahl falsch-positiver Ergebnisse führt zu unnötigen Röntgenaufnahmen, erhöhtem Verwaltungsaufwand und gegebenenfalls unnötigen Kosten, vor allem aber zu nicht gerechtfertigter medikamentöser Behandlung bei dann nicht indizierter Chemotherapie.

Ein weiteres Problem in der betriebsärztlichen Praxis stellt die Gefahr von möglichen Starkreaktionen dar. Es kann zu Blasen- bis hin zu Nekrosenbildung kommen.

Seit einiger Zeit gibt es zwei neue immunologische Testmethoden zum Nachweis MTB-spezifischer T-Lymphozyten im Blut: das Elisa- und das Elispot-Verfahren.

Grundprinzip des QuantiFERON[®]-TB-Gold In Tube (QFT-G; Cellestis Limited, Carnegie, Australia) ist die quantitative Messung der Interferon- γ -Freisetzung sensibilisierter T-Lymphozyten im Vollblut mittels ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) nach Zugabe von Antigenen und Inkubation über Nacht (Hauer et al. 2006). Auf das genaue Verfahren wird im Methodenteil der Arbeit eingegangen.

Im Unterschied dazu wird beim T SPOT-TB (Oxford Immunotec Limited Abingdon, Oxfordshire, UK) mit Hilfe eines vereinfachten ELISPOT-Verfahrens (Enzyme-linked Immunospot Assay) die Anzahl Interferon- γ produzierender sensibilisierter Effektor-T-Zellen als Anteil einer determinierten Zahl aus dem Vollblut separierter peripherer mononukleärer Zellen gemessen (Hauer et al. 2006).

Frühere Versionen des Interferon- γ Bluttests verwendeten das gereinigte Protein Derivat PPD als stimulierendes Antigen; die neuere Version des Bluttests verwendet nun spezifischere synthetische Antigene, die die Aminosäuresequenz der Proteine der RD1-Region, ESAT-6 (early secreted antigenic target 6 kD protein) und CFP-10 (culture filtrate protein 10) abdecken (Hauer et al. 2006). Die dritte Generation des Tests verwendet noch ein zusätzliches Peptid des Proteins TB7.7. Diese sind spezifischer als das PPD, welches beim Hauttest benutzt wird, da sie nicht auf die Stämme des *M. bovis* und auf die meisten Umwelmycobakterien reagieren (Andersen et al. 2000 und Mahairas et al. 1996).

Die Testergebnisse der beiden Interferon- γ Bluttests, bei denen mindestens zwei RD1 Antigene verwendet werden, werden nicht durch eine BCG-Impfung und die häufigsten ubiquitären Mycobakterien beeinflusst. Sie sind nach dem gegenwärtigen Stand der internationalen Literatur bei vergleichbarer Sensitivität (75-95%) spezifischer als der THT (70-90%) für aktive Tbc (Nahid et al. 2006). Andere potenzielle Vorteile sind die vereinfachte Durchführung; die Probanden müssen sich nur einmal vorstellen; der Test ist einfach zu interpretieren, da die Grenzwerte nicht abhängig vom Expositionsgrad des Probanden sind und er besitzt eine hohe Reliabilität. Diese Vorteile führten dazu, dass die Empfehlungen zur Diagnostik einer LTBI in vielen Ländern geändert worden sind. Seit 2005 hat das US-Center for Disease Control and Prevention (CDC) den IGRA in seine Guidelines aufgenommen. Der IGRA darf unter allen Bedingungen, in denen auch der THT eingesetzt wird, angewendet werden. Eingeschlossen sind Umgebungsuntersuchungen, das Testen von Risikogruppen und Migranten mit BCG-Impfung sowie Routineuntersuchungen bei Beschäftigten im Gesundheitsdienst. Der IGRA darf anstatt des THT benutzt werden und nicht nur zusätzlich (CDC 2005, Mazurek et al. 2005). Die europäischen Länder gehen mit ihren Empfehlungen noch nicht soweit.

Die Schweizer Richtlinien empfehlen beispielsweise zurzeit noch den IGRA zur Bestätigung eines positiven THT zu verwenden. Das gleiche Vorgehen wird bei Personen mit geschwächtem Immunsystem empfohlen. Für die Zukunft sehen aber auch sie die Möglichkeit vor den THT vollständig durch den IGRA zu ersetzen (Schweizer Lungenliga 2005). Auch in England sieht die im März 2006 publizierte Empfehlung des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) bis jetzt lediglich eine Zwei-Schritt-Strategie vor. Zunächst soll der THT verwendet werden und dann zur Bestätigung eines positiven Ergebnisses der IGRA (NICE 2006).

2.7 Evaluation von Testverfahren

Um Krankheiten erfolgreich behandeln zu können, ist es notwendig in einer Bevölkerung zwischen Menschen, die an einer bestimmten Erkrankung erkrankt sind und denjenigen, die gesund sind, zu unterscheiden. Dabei ist die Qualität des verwendeten Tests entscheidend. Wie gut kann ein Test zwischen Kranken und Gesunden unterscheiden? (vgl. Gordis 2001, S.72ff)

Um die Qualität eines Testverfahrens einschätzen zu können, sind Kriterien wie die Validität, der prädiktive Wert eines Tests und die Reliabilität von großer Bedeutung. Die Validität eines Tests ist definiert als die Fähigkeit, zwischen Kranken und Gesunden zu unterscheiden. Die Validität weist die zwei Komponenten Sensitivität und Spezifität auf. Die Sensitivität steht dabei für das Vermögen des Tests, tatsächlich die Erkrankten als krank zu erkennen. Die Spezifität hingegen ist definiert als die Fähigkeit des Tests, Gesunde richtig als gesund zu identifizieren (vgl. Gordis 2001, S.73ff). Um die Sensitivität und Spezifität eines Tests berechnen zu können, muss aus einer anderen Quelle bekannt sein, wer in der Bevölkerung tatsächlich krank und gesund ist. Die Testergebnisse werden also mit einer Art Goldstandard verglichen. Diese „wahren“ Angaben stammen in der Regel von genaueren, aufwendigeren oder invasiven Verfahren. Es lässt sich nicht vermeiden, dass Personen, die in dem Testverfahren als positiv diagnostiziert werden tatsächlich jedoch gesund sind. Die Spezifität ist also geringer als 100%. Das Testergebnis ist „falsch-positiv“. Andere Personen hingegen, die der Test als negativ erkennt, sind erkrankt, die Sensitivität ist geringer als 100%. Die Testergebnisse sind „falsch-negativ“. Für Screening-Verfahren ist es wichtig, diese „falsch-positiven“ oder „falsch-negativen“ Ergebnisse so gering wie möglich zu halten, da jeder positiv Getestete mit teuren und aufwendigen Verfahren erneut untersucht werden muss.

Sensitivität und Spezifität hängen von mehreren Faktoren ab, wie z. B. der Festlegung der Grenzwerte für einen positiven Test. Wählt man einen hohen Grenzwert, so wird die Sensitivität geringer, die Spezifität des Tests hingegen steigt an. Bei einem niedrigen Grenzwert erkennt der Test viele als positiv, die Sensitivität steigt an, aber die Spezifität sinkt. Zwischen der Sensitivität und Spezifität besteht also eine Art Verlustgeschäft (vgl. Gordis 2001; S.77).

Ein wichtiges Gütekriterium ist der prädiktive Wert (Vorhersagewert) eines Tests. Er erlaubt Aussagen darüber, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass der Patient auch wirklich erkrankt bzw. gesund ist, so wie es das Testergebnis ermittelt hat. Der positive prädiktive Wert eines diagnostischen Tests in der Anwendung an einer bestimmten Population ist die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass die untersuchte Infektion auch tatsächlich vorliegt, wenn das Testergebnis positiv wird

(vgl. Wille u. Krämer 2003, S.52-53). Um ihn berechnen zu können, dividiert man die Zahl der „richtig-positiven“ durch die Gesamtzahl aller positiven Befunde (echt-positive und falsch-positive). Für die negativen Testergebnisse wird der negative prädiktive Wert ermittelt. Dieser ist die Wahrscheinlichkeit, dass die untersuchte Infektion auch tatsächlich nicht vorliegt, wenn der Testausgang negativ ist. Berechnet wird er, indem man die Anzahl der „richtig-negativen“ durch die Zahl aller „negativen Befunde“ (echte und falsch negative) teilt. Der prädiktive Wert wird neben der Sensitivität und der Spezifität eines Testes durch die Prävalenz der Erkrankung bestimmt.

- a) Je höher die Prävalenz in einer Bevölkerung, desto größer ist der positive prädiktive Wert des Testverfahrens (vgl. Gordis 2001 S.80ff). Daraus ergibt sich, dass Tests oder Screening-Programme am aussagekräftigsten sind, wenn es gelingt, Hoch-Risikogruppen mit hoher Prävalenz für das Merkmal, nach dem gesucht wird, zu identifizieren und bei diesen gezielte Untersuchungen durchzuführen. Der THT hat demnach in Niedrig-Inzidenzländern einen geringen positiven prädiktiven Wert und eignet sich deshalb nur begrenzt für Screening-Programme. Dagegen hat er in Hoch-Inzidenzländern einen höheren positiven Vorhersagewert (Pai et al 2006a). Die Testergebnisse müssen also immer vor dem jeweiligen Hintergrund der Krankheitsprävalenz interpretiert werden. Ein und derselbe Test kann zu sehr unterschiedlichen prädiktiven Werten führen, je nachdem, ob die Population unter einem hohen oder niedrigen Risiko steht.
- b) Bei seltenen Erkrankungen wird der positive prädiktive Wert eines Testes vor allem von der Spezifität bestimmt. Je höher die Spezifität eines Tests bei niedriger Erkrankungsprävalenz, umso höher ist der prädiktive Wert. Die Spezifität sollte also in diesen Situationen möglichst hoch sein.

Wichtig für die Güte eines Testverfahrens ist seine Zuverlässigkeit und Wiederholbarkeit (Reliabilität). Bei erneutem Test an derselben Person und unter gleichen Bedingungen sollten sich die Ergebnisse reproduzieren lassen und zu konsistenten Ergebnissen führen.

Schwierigkeit bei der Evaluation des Interferon-gamma release assay

Eine Schwierigkeit bei der Evaluation besteht darin, dass es gerade für die Diagnose einer LTBI keinen Goldstandard gibt, mit dem die Ergebnisse des Interferon-gamma release assay (IGRA) verglichen werden können. Wie oben erläutert, eignet sich der THT in Ländern mit niedriger Prävalenz nicht zum

Goldstandard. Sein positiver Vorhersagewert ist gering, da er zu anfällig ist für Fehlerquellen wie Kreuzreaktionen zur BCG-Impfung und anderen Umweltmycobakterien (non-tuberculosis-mycobacteries NTM). Somit kann die Sensitivität und Spezifität des IGRA nicht direkt gemessen werden. Durch die bisherigen Studien konnte so nur ein indirektes Ranking festgelegt werden (Pai et al 2004). In Ermangelung eines Goldstandards wird deshalb die Übereinstimmung/Konkordanz der beiden Tests bestimmt. Der IGRA wird nicht durch Kreuzreaktionen beeinflusst, bei vergleichbarer Sensitivität ist er spezifischer als der THT besonders in BCG-geimpften Populationen und in Regionen in denen eine Exposition zu NTM besteht. Eine weitere Möglichkeit der Evaluation ist die Kontrolle, welcher Test potentielle infektiöse Situationen besser zu beschreiben vermag. Der IGRA scheint besser mit der Exposition zu Tbc zu korrelieren als der THT. (Pai et al. 2004, Pai 2006a).

2.8 Derzeitiger Forschungsstand und Fragestellung dieser Arbeit

Trotz der zahlreichen Studien, in denen der Bluttest evaluiert worden ist, bleiben noch einige offene Fragen zu der Durchführung und der Interpretation des IGRA (Pai et al. 2004 und 2006a). Gerade in Bezug auf die Vor- und Nachteile des IGRA bei der Testung von Beschäftigten im Gesundheitswesen auf Tbc gibt es nur wenige Informationen. Bislang beschäftigten sich nur drei Studien mit diesen Problemen.

In Japan, einem Land mit niedriger Tbc-Inzidenz und hohen Standards zur Prävention von nosokomialen Infektionen, kommen Harada et al. (2006) zu dem Schluss, dass der THT zur Diagnose von LTBI nicht geeignet ist. Ein Großteil der Beschäftigten im Gesundheitswesen in Japan ist BCG-geimpft. Das führte zu einer Reihe falsch-positiver Ergebnisse, die durch den IGRA nicht bestätigt werden konnten. Für Hoch-Inzidenzländer wie Indien sieht die Situation anders aus. Aufgrund der hohen Prävalenz von LTBI in der Bevölkerung stellen Pai et al. (2005a) eine hohe Übereinstimmung der beiden Testverfahren fest. In dieser Studie wurde der THT im Gegensatz zu vielen anderen Studienergebnissen nicht durch eine frühere BCG-Impfung beeinflusst. In der dritten Studie wurde eine Subgruppe der vorher genannten Studie untersucht und die Konversionsrate unter jungen indischen Health Care Workers errechnet. Eine Konversion wurde definiert als negativ in beiden Tests in der ersten Untersuchung und positiv in mindestens einem der beiden Tests in der zweiten Untersuchung nach 18 Monaten. Die Übereinstimmung der Konversionsraten zwischen beiden Testverfahren nach der zweiten Untersuchung lag zwischen 92-95%, abhängig von den gewählten Grenzwerten für ein positives Testergebnis (Pai et al. 2006b).

In der vorliegenden Arbeit wird die Übereinstimmung des neuen IGRA mit dem THT innerhalb der Gruppe der Beschäftigten im Gesundheitsdienst untersucht. Es werden Antworten auf folgende Fragen gesucht:

Wie häufig stimmen die Ergebnisse beider Tests überein?

Welche Gründe gibt es für unterschiedliche Testergebnisse?

Ist auch in Deutschland der Anteil der Beschäftigten im Krankenhaus mit falsch-positiven Tuberkulin-Hauttest-Ergebnissen hoch, wie es in der Studie von Harada et al. (2006) der Fall war?

Für Deutschland gibt es nur wenige Daten über die Prävalenz der LTBI innerhalb der Gruppe der im Gesundheitswesen Tätigen. Es soll untersucht werden, wie hoch die Prävalenz innerhalb dieser Gruppe ist.

In der Literatur wird vermutet, dass der IGRA in Niedrig-Inzidenzländern besser mit dem Grad der Exposition übereinstimmt als der THT (Pai 2006a). In dieser Studie wird untersucht, wie sensitiv der IGRA gemessen an der Nähe zur Infektionsquelle (Expositionsgrad) ist.

3 Methode

3.1 Studienpopulation

In einer sechsmonatigen Querschnittsstudie von Dezember 2005 bis Mai 2006 wurden im Rahmen von betriebsärztlichen Routineuntersuchungen insgesamt 255 Beschäftigte in drei Krankenhäusern mit regelmäßigem Kontakt zu Tbc-Patienten sowie Beschäftigte, die Kontakt zu einem Indexfall hatten untersucht. Zwei der Krankenhäuser befinden sich in Hamburg und das dritte in Leverkusen. Bei den Kliniken handelt es sich um eine Fachklinik für Pneumologie und Thoraxchirurgie und um zwei allgemeine Krankenhäuser.

Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen wurde durch den Betriebsarzt ein THT und der IGRA mit dem „QuantiFERON®-TB-Gold In Tube“ simultan durchgeführt. In einem standardisierten Fragebogen wurden Angaben über Geschlecht, Alter, Geburtsland, BCG-Impfung, vorheriger THT, Tbc in der Familiengeschichte oder in der eigenen Anamnese, sowie Angaben zum Beruf, Arbeitsplatz und Kontakt zu Tbc-Patienten erhoben. Die Probanden erklärten im Vorfeld ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie.

3.2 Datensammlung

Die Rekrutierung der Betriebsärzte erfolgte durch die Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) auf dem 19. Freiburger Symposium „Arbeitsmedizin im Gesundheitsdienst“ 2005. Dort wurden Betriebsärzte angesprochen. Die endgültige Auswahl erfolgte durch die BGW.

Die einbezogenen Krankenhäuser mussten ein Labor im Hause bzw. in der Nähe haben, das ELISA-Untersuchungen durchführen kann und über einen flexiblen Transportdienst verfügt. Die Krankenhäuser trugen wie bisher die Kosten für den routinemäßigen THT. Die Kosten für den IGRA wurden von der BGW übernommen. Die Betriebsärzte erhielten eine Aufwandsentschädigung für die Dokumentation der Befunde. Die Datensammlung und Dokumentation erfolgte in anonymisierter Form. Die Betriebsärzte erstellten eine Liste mit den Namen der Probanden und der anonymen Patienten-ID. Somit konnten bei fehlenden Angaben Nacherhebungen erfolgen. Die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg erteilte ihre Zustimmung zur Durchführung der Studie.

3.3 Der Tuberkulin-Hauttest nach Mendel-Mantoux (THT)

Der THT wurde mit zwei Einheiten PPD RT23 (Statens Serum Institut, Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt. Die Betriebsärzte applizierten die Dosis mittels einer speziellen Tuberkulin-Spritze mit dazugehöriger Einmalkanüle intrakutan an der Volarseite des Unterarms. Bei der Reaktion auf das injizierte Tuberkulin handelt es sich um eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber den Eiweißbestandteilen des *Mycobacterium tuberculosis*. Eine positive Reaktion gilt als Nachweis für eine Infektion mit dem Tbc-Erreger.

Die Ablesung erfolgte innerhalb von 48-72 Stunden nach der Applikation durch die Betriebsärzte. Eine Selbstablesung durch die Probanden war nicht zulässig. Ausgemessen wurde die Induration in der Querachse des Unterarms, idealerweise nach der Kugelschreibermethode. Eine aufgetretene Rötung ohne Induration war nicht zu beachten. Die Dokumentation des Testergebnisses erfolgte in Millimetern. Die Frage, ab wann ein THT-Ergebnis als positiv zu bewerten ist, hängt von folgenden Faktoren ab (Lange et al.2006):

- Prävalenz der Infektion
- Kreuzreaktion mit ubiquitären, nicht tuberkulösen Mycobakterien
- Kreuzreaktion nach BCG-Impfung
- Risikofaktoren für die Entwicklung einer aktiven Tbc bei LTBI
- Individuelle Immunkompetenz

In Anlehnung an die Richtlinien des CDC (2006b) und des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) (Lange et al. 2006, Schaberg et al. 2004) ist ein THT bei einer Induration größer oder gleich 5mm als positiv zu bewerten. Dies gilt sowohl für Personen, die Kontakt zu Patienten mit ansteckungsfähiger Tbc innerhalb der letzten zwei Jahre gehabt haben, als auch bei immunsupprimierten Personen und HIV-Infizierten. Ein THT \geq 10mm gilt als positiv bei folgenden Personengruppen: Immigranten, Kinder, Beschäftigte in Laboreinrichtungen, die auf Mycobakterien untersuchen, Personen aus Risikogruppen, wie Obdachlose, Gefängnisinsassen, Angestellte und Bewohner von Altenpflegeeinrichtungen, Krankenhauspersonal und Patienten (Lange et al. 2006).

Die Angaben zu den Grenzwerten für ein positives Testergebnis sind nicht einheitlich. Die Angaben des Herstellers weichen insofern von der Richtlinie des DZK ab, als dass der THT erst ab einer Induration von 6-14mm als positiv und ab 15mm als stark positiv zu bewerten ist (Statens Serum Institut 2006).

In der vorliegenden Arbeit wurde übereinstimmend mit den Herstellerangaben ein THT >5mm als positiv bewertet. Zusätzlich wurde entsprechend der Richtlinie des DZK und des CDC und aufgrund internationaler Studien eine weitere Gruppe mit einem THT ≥ 10 mm getrennt untersucht.

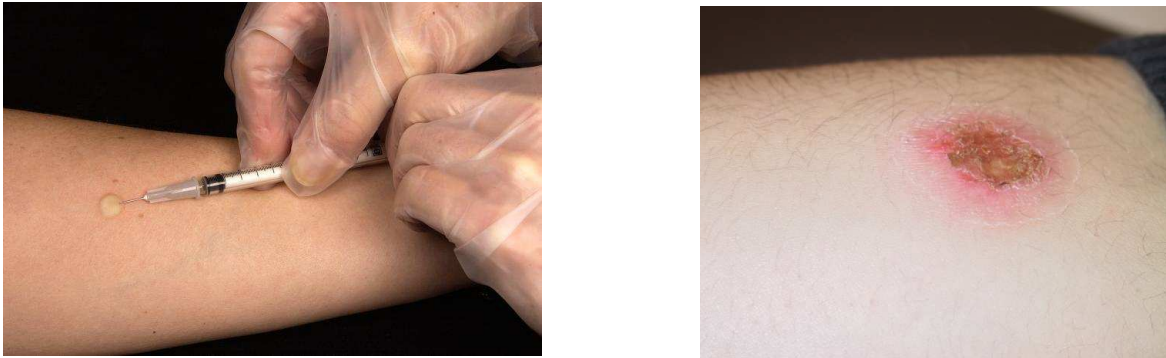


Abb. 1: Durchführung des THT mit Injektion des Tuberkulin (PPD RT23) an der Volarseite eines Unterarms und ein Beispiel für eine Starkreaktion auf das Tuberkulin.

3.4 Quantiferon-Gold in Tube (QFT-G)

Die Tests wurden in folgender Reihenfolge durchgeführt: 1. THT und 2. IGRA mit dem Quantiferon-Gold in Tube der Firma Cellestis (Carnegie Victoria, Australien). Beim IGRA wird die Freisetzung von Interferon- γ durch die T-Zellen gemessen, die zuvor mit den mycobakteriellen Antigenen ESAT-6 und CFP-10 sowie TB7.7 stimuliert worden sind. Im Unterschied zum THT wird die Reaktion nicht auf der Haut sondern im Reagenzglas gemessen. Mittels venöser Blutentnahme wird 1ml Vollblut in jedes der drei heparinisierten Teströhrchen abgenommen. Eines der Röhrchen ist mit den Tb-spezifischen Antigenen beschichtet, die anderen beiden dienen zur Negativ- und Positivkontrolle. Nach erfolgter Blutentnahme werden die Röhrchen entweder 8-10-mal hin und hergeschwenkt oder 5 Sekunden lang geschüttelt. Schnellstmöglich werden die Proben dann 16-24 Stunden bei einer Temperatur von 37 Grad Celsius inkubiert. Anschließend werden die Proben zentrifugiert und so das Plasma gewonnen. Nach der Plasmaentnahme wird dann mittels ELISA durch die Verwendung anti-humaner monoklonaler IFN- γ -Mäuseantikörper und nach Zugabe eines Enzymsubstrates quantitativ die Interferon- γ -Menge bestimmt. Die Ergebnisauswertung und Interpretation erfolgt mit einer speziellen Software. Ein positives Ergebnis liegt bei einem Interferon-Wert von $\geq 0,35$ IU/ml vor (Hauer et al. 2006).

3.5 Deskriptive Analyse

Mit Hilfe der deskriptiven Analyse sollen Antworten auf die Fragen nach Gemeinsamkeiten und Häufigkeiten in Bezug auf die einzelnen Variablen untersucht werden. In der beschreibenden Analyse des Datensatzes werden die relativen Häufigkeiten einzelner Variablen in Prozentwerten angegeben. Dabei handelt es sich um Informationen über die Variablen Alter, Geschlecht, Angaben zum Geburtsland, Grund der Testung, beruflich bedingte Exposition zu Tuberkulose, BCG-Impfung, vorangegangener THT, Beruf und derzeitiger Arbeitsplatz sowie Angaben über die Enge des Kontaktes zum Indexfall.

3.6 Bivariate Analyse

In der bivariaten Analyse soll überprüft werden, ob mögliche Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen bestehen und ob diese Unterschiede statistisch signifikant sind. Eine Querschnittsstudie kann Hinweise auf mögliche Risikofaktoren oder Einflussfaktoren liefern. Da aber der zeitliche Aspekt nicht berücksichtigt wird, kann man nur eingeschränkt Aussagen über kausale Zusammenhänge vornehmen.

Als Risikoschätzer der bivariaten Analyse wurde die Odds-Ratio (OR), ihr 95% Konfidenzintervall (95%CI) und der dazugehörige p-Wert berechnet. Um die OR zu berechnen, wurden Vierfeldertafeln für die unterschiedlichen Variablen gebildet, in denen die Häufigkeiten aufgelistet sind. Die OR ist ein Parameter, der Werte zwischen Null und Unendlich annehmen kann. Bei einem OR von 1 ist die Chance, der Exposition ausgesetzt gewesen zu sein, bei Erkrankten und Nichterkrankten gleich groß. Die Exposition hat also keinen Einfluss auf die Erkrankung. Bei einer OR größer 1 ist die Chance, der Exposition ausgesetzt gewesen zu sein, um den Faktor der OR unter den Erkrankten erhöht. Die Exposition hat also einen Einfluss auf das Outcome „erkrankt“ oder in dieser Arbeit auf ein positives Testergebnis. Liegt die OR unter 1 ist die entsprechende Exposition ein protektiver Faktor. Er wirkt sich also schützend auf das Outcome aus. Für die ermittelte OR wird ein Vertrauensbereich, das so genannte 95%CI, geschätzt. Dies gibt den Bereich an, in dem mit 95% aller Werte liegen, wenn die Studie unter gleichen Bedingungen mehrfach wiederholt wird. Schließt das 95%CI die Eins mit ein, so ist der Unterschied nicht statistisch signifikant. Die untersuchten Faktoren sind dann keine Risikofaktoren, sie sind entsprechend der Untersuchung mit dem Outcome nicht assoziiert. Je enger die Werte beieinander liegen, desto präziser ist das Ergebnis der berechneten OR.

Der p-Wert ist ein weiteres Maß, um die statistische Aussagekraft des Ergebnisses beurteilen zu können. Er gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der der

berechnete Wert beobachtet wird, wenn die Nullhypothese stimmt. Ein p-Wert gilt als statistisch signifikant, wenn er unter 0,05 liegt. Bei einem p-Wert von 1 würde die berechnete OR zu 100% durch den Zufall bedingt sein (vgl. Rothman 1986 S.115ff). Bei nominalen Merkmalen wie Ja/Nein-Antworten oder kategoriellen Variablen wie das Geschlecht wurde der Chi-Quadrat-Test oder bei zu kleiner Zellenbesetzung der exakte Test nach Fisher berechnet.

3.7 Stratifikation

In der multivariaten Analyse kontrolliert man nach möglichen Störgrößen. Hierbei kann es sich um Confounder (Störgrößen) oder aber auch um Effektmodifikatoren handeln. Um diese zu kontrollieren oder deren Stärke zu messen, bedient man sich der Methode der Stratifikation (vgl. Rothman 1986, S.177). Mit Hilfe der Stratifikation werden die Risikoschätzer innerhalb einer dritten Variablen ausgewertet. Dazu wird die Studienpopulation in Untergruppen einer Ausprägung unterteilt und getrennt voneinander berechnet. In dieser Arbeit wurde nach BCG-Impfung und vorherigem THT stratifiziert.

3.8 Logistische Regression

Eine Methode, den Einfluss mehrerer Variablen gleichzeitig zu analysieren, ist das mathematische Modell der Logistischen Regression (LR). Damit wird untersucht, welchen Einfluss eine oder mehrere Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Eintreffens einer Erkrankung - in diesem Fall auf ein positives Testergebnis - haben.

Für die Auswertung werden so genannte Modelle erstellt. Bei einem logistischen Regressionsmodell handelt es sich um eine statistische Abbildung einer Ursache-Wirkungsbeziehung. Es modelliert dabei die dichotomen Zielvariable (negativer Test oder positiver Test bzw. 0 oder 1) als die Wahrscheinlichkeit, dass ein positives Testergebnis unter den angegebenen Einflussfaktoren auftritt. Diese potentiellen Risikofaktoren können auf verschiedenen Skalenniveaus überprüft werden:

- Dichotom (z.B. positiver Test Ja/Nein)
- Kategorisch (z.B. Altersklassen, Geschlecht) - Indikatorvariable
- Kontinuierlich (z.B. Alter, Induration)

Diese Mischung aus verschiedenartigen Variablen ist eine Konstellation, die in der epidemiologischen Praxis häufig anzutreffen ist. Als Parameterschätzer werden bei Querschnittsstudien die Odds-Ratios angegeben. Die Zielgrößen wurden als binäre Variablen mit den Ausprägungen Null und Eins operationalisiert. Um die

OR berechnen zu können wird im Model festgelegt, welche der Ausprägungen der einzelnen Risiko- oder Einflussfaktoren als Referenzkategorie angenommen wird. Häufig ist diese Referenzkategorie schon inhaltlich festgelegt. In dieser Studie wurden die prognostisch günstigeren Einflussfaktoren in Bezug auf die Zielvariablen, wie z.B. keine BCG-Impfung oder die Geburt in Deutschland ausgewählt. Die OR wird dann für die übrigen Ausprägungen des Risikofaktors im Vergleich zur Referenzgruppe geschätzt.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die unabhängigen Variablen für das endgültige Modell zusammenzustellen. Für die vorliegende Arbeit wurde die Methode nach Hosmer & Lemeshow (1989 S.87-88) „stepwise downwards“ angewandt. Es werden alle Variablen auf einmal in das Modell gegeben und dann Schritt für Schritt all diejenigen herausgenommen, die nicht statistisch bedeutungsvoll sind ($p > 0,1$). Begonnen wird mit der Variablen, deren p-Wert am höchsten ist. Kommt es zu einer merklichen Veränderung bei den Risikoschätzern der anderen unabhängigen Variablen, scheint es sich um eine Variable zu handeln, die Einfluss auf das Testergebnis besitzt. Im endgültigen Modell bleiben die sich beeinflussenden Faktoren stehen. So gewinnt man einen Überblick über die Variablen, die sich auf das Ergebnis auswirken (vgl. Rothman, 2002 S.189ff).

3.9 Der Konkordanzindex Kappa

Mit dem Kappa-Test wird überprüft wie gut zwei Testverfahren übereinstimmen, in diesem Fall der IGRA und der THT, wobei der Bluttest als der Goldstandard angenommen wird.

Für diese Prüfung, muss zunächst folgende Frage beantwortet werden: Wie groß ist das Ausmaß der Übereinstimmung zwischen den Testergebnissen oberhalb des Wertes, der aufgrund des Zufalles erwartet würde? Oder anders: Inwieweit übersteigt der Grad der Übereinstimmung ein rein zufälliges Maß? Dies wird mit der Kappa-Statistik nach Cohen (1960) berechnet.

$$Kappa = \frac{(\% \text{ beobachtete Übereinstimmung}) - (\text{erwartete zufällige Übereinstimmung } \%)}{100\% - (\text{erwartete zufällige Übereinstimmung } \%)}$$

Je größer die zufällige Übereinstimmung, desto geringer wird also der Kappa-Wert, genaue Grenzen für die Interpretation können deshalb nicht angegeben werden. Zur Orientierung ist folgende Einteilung jedoch hilfreich. Bei einem Kappa von $< 0,1$ besteht keine Übereinstimmung. Bei einem Wert von $0,1-0,4$ eine schwache, zwischen $0,4-0,6$ eine deutliche und ab $0,6$ eine starke Übereinstimmung (vgl. Gordis 2001, S.89-90).

3.10 Korrelation nach Spearman

Ziel der Korrelationsanalyse ist es, Beziehungen zwischen einzelnen Variablen zu entdecken. Als Maß für die Korrelation wird der Korrelationskoeffizient verwendet. Er kann Werte zwischen -1,0 und +1,0 annehmen. Eine Korrelation von Null bedeutet, dass kein Zusammenhang zwischen den Variablen besteht. Bei einem Wert von 1,0 besteht ein positiver und bei -1,0 ein negativer linearer Zusammenhang. Aber selbst bei einer sehr hohen Korrelation ist dies kein Beleg für eine Kausalität.

Bei nicht normalverteilten oder ordinalskalierten Merkmalsausprägungen wird der Rangkoeffizient nach Spearman berechnet. Er unterscheidet sich vom Korrelationskoeffizienten nach Pearson nur darin, dass die Werte zu Rängen umgeformt werden, bevor die Korrelation berechnet wird (Harms 1992 S.128-130).

3.11 Datenanalyse

Die Datenauswertung erfolgte mit dem SPSS-Programm 13.0. Es wurde nach BCG-Impfung und vorherigen Tuberkulin-Tests stratifiziert. Korrelationen und der Kappa-Wert wurden für beide Tests berechnet. Odds-Ratios für die Testergebnisse wurden für die verschiedenen abhängigen Variablen mit Hilfe der Logistischen Regression ermittelt. Die Modellbildung erfolgte nach Hosmer & Lemeshore (1989) stepwise backwards.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Studienpopulation

Die Querschnittsstudie umfasst 255 Probanden, von denen allerdings 20 Personen (7,8%) von der Datenanalyse ausgeschlossen werden mussten. Bei zwei Personen konnte kein IGRA durchgeführt werden. 18 Personen wurden ausgeschlossen, weil entweder kein aktueller THT vorlag oder bei vorherigen Tests kein Indurationsdurchmesser angegeben wurde, wenn z. B. ein Stempeltest durchgeführt wurde, der nur zwischen positiv und negativ unterscheidet. Gründe für einen fehlenden aktuellen Test waren vorangegangene Starkreaktionen, so dass kein erneuter Test durchgeführt werden konnte oder die Probanden verweigerten einen THT weil sie zuvor bereits positiv getestet wurden. Auch gab es Probanden, die zum Zeitpunkt der Untersuchung erkrankt waren und mit Kortison behandelt wurden. Die endgültige Studienpopulation für die Analyse betrug somit 235 Probanden.

Es wurde überprüft, ob durch den Ausschluss der 18 Personen ohne aktuellen THT eine Gruppe über- oder unterrepräsentiert wurde (Tab. 1). Unter der ausgeschlossenen Personengruppe ist die Verteilung von positiven und negativen THT ähnlich verteilt wie in der gesamten Studienpopulation. Somit kommt es durch den Ausschluss nicht zu einem bedeutungsvollen Selektionsbias, der das Ergebnis verfälscht.

Tab. 1: Verteilungsmuster des THT unter den ausgeschlossenen und den Studienteilnehmern

	Ausgeschlossene Studienteilnehmer	Studienteilnehmern
positiv	3 (16,7%)	63 (26,8%)
negativ	8 (44,4%)	112 (47,7%)
unbekannt	7 (38,9%)	60 (25,5%)

Die Geschlechterverteilung in der Studienpopulation ist wie häufig im Gesundheitswesen nicht gleich verteilt. Der Anteil der Frauen lag mit 80,4% (n=189) deutlich über dem Anteil der Männer. Das Durchschnittsalter betrug $39,7 \pm 10,3$ Jahre. Die Spannweite des Alters reichte von 18,7-66,4 Jahre. Der Alters-Median beträgt 40,1 Jahre. Der Mittelwert liegt bei 40 Jahren. Die Studienpopulation wurde in Altersklassen eingeteilt. 33,6% (n=79) Personen sind bis 35 Jahre alt. Die größte Gruppe bilden die 36-45 Jährigen mit 36,2% (n=85). 30,2% (n=71) der Probanden sind zwischen 46 und 67 Jahre alt. Die Einteilung

der Alterklassen erfolgte so, dass drei annähernd gleich große Gruppen entstehen (Abb. 2).

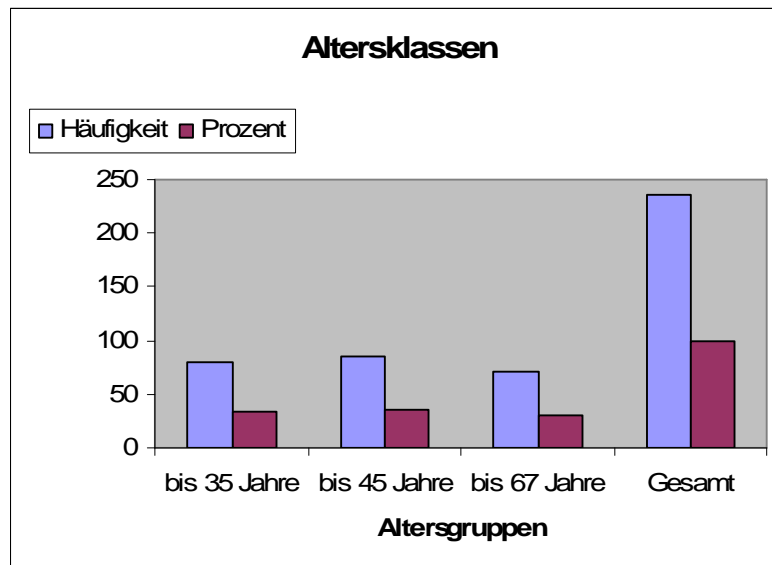


Abb. 2: Absolute und relative Anzahl der Probanden klassifiziert nach Altersgruppen

Im Fragebogen wurde nach dem Geburtsland gefragt. 69,8% (n=164) der gesamten Studienpopulation sind in Deutschland geboren und 30,2% (n=71) sind Personen mit Migrationshintergrund. Einige von ihnen besitzen die deutsche Staatsbürgerschaft. Diese Personen stammen aus 21 Ländern. Dabei handelt es sich meist um Hoch-Inzidenzländer bzw. -kontinente wie Polen (n=25), Russland (n=8), Sri Lanka (n=1), Kasachstan (n=3), Türkei (n=12), Balkanstaaten (n=7) und Afrika (n=2). Ein kleinerer Teil stammt aus Niedrig-Inzidenzländern der EU wie Schweden (n=1), Frankreich (n=1) und Holland (n=1).

Auf die Frage nach einer Tbc in der eigenen Vorgeschichte gaben lediglich zwei Studienteilnehmer an, dass sie schon einmal mit Tbc infiziert gewesen waren. Eine Tbc in der eigenen Familie oder bei Freunden berichten nur 7,7% (n=18) der Teilnehmern (Tab. 2).

37,4% (n=88) der Personen sind BCG-geimpft, viele davon im Kindesalter. Aufgrund unvollständiger Daten über den Zeitpunkt der BCG-Impfung konnte dies nicht weiter ausgewertet werden. Von den Probanden, die in Deutschland geboren sind, haben 35,4% eine BCG-Impfung erhalten von den Migranten 42,3%. An einer vorherigen Umgebungsuntersuchung haben 25,5% (n=60) der Personen teilgenommen. 78,7% (n=185) der Teilnehmer sind schon einmal während ihrer beruflichen Tätigkeit auf Tuberkulose hin untersucht worden und weisen einen früheren Tuberkulin-Test vor. Die vorherigen Hauttests wurden bei 66,4% mit dem

alten Stempeltest durchgeführt, der bis 2004 gängigen Screening-Methode im Gesundheitswesen. Bei diesen alten Tests sind 36% (n=63) positiv getestet worden.

Pflegekräfte sind mit 53,6% (n=126) der Probanden die größte Gruppe. 9,8% (n=23) sind als Arzt/Ärztin tätig, 8% (n=11) in der Verwaltung, 6% (n=14) in Funktionsabteilungen, 8% (n=19) als Therapeuten, 9,4% (n=22) als Reinigungskräfte und 8,5% (n=20) in sonstigen Berufen (Abb.3).

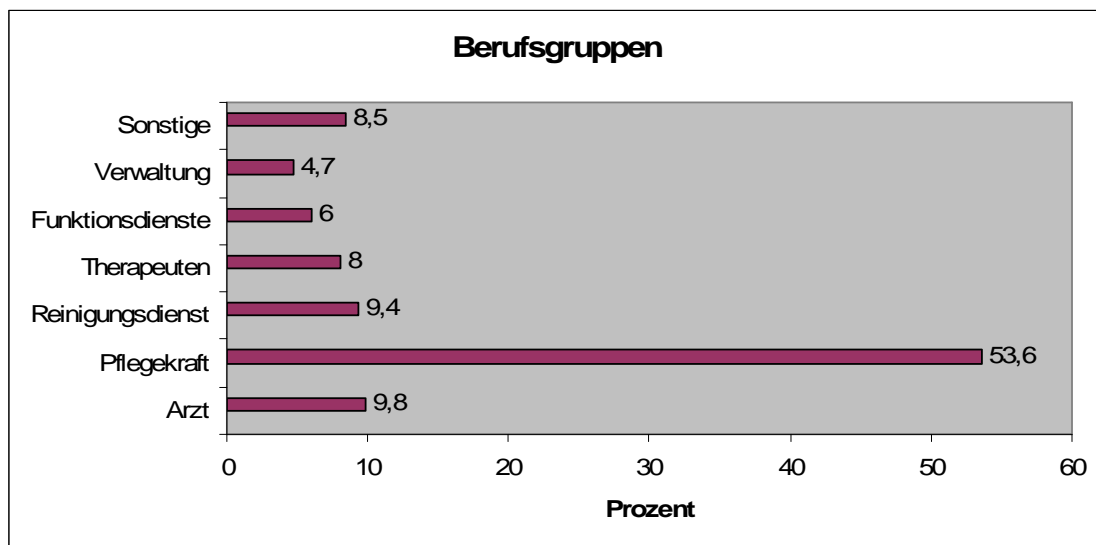


Abb. 3 Relative Häufigkeiten eingeteilt nach Berufsgruppen

Nach dem derzeitigen Tätigkeitsbereich gefragt, gaben 6,8% (n=16) der Personen an, in Aufnahmestationen zu arbeiten, 6,0% (n=14) sind in Infektionsstationen beschäftigt. 31,5% (n=74) arbeiten in der Pulmonologie und die größte Gruppe, 55,7% (n=131) der Teilnehmer, arbeitet in sonstigen Abteilungen, darunter 15,7% (n=37) in der Geriatrie.

Für die Durchführung des Tests gab es zwei Anlässe. 74,5% (n=175) der Probanden wurden nach der Biostoffverordnung und 25,5% (n=60) im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen auf LTBI getestet und untersucht. Wurde eine Umgebungsuntersuchung durchgeführt, war bei 40% (n=24) der Indexfall als Sputum-positiv diagnostiziert worden und bei 28,3% (n=17) der Personen war die Kultur des Indexfalles positiv. Unbekannt war dies bei 31,7% (n=19) der Probanden.

Tab. 2: Deskription der Studienpopulation (n=235)

Merkmale	Anzahl(n=235)	Fallzahlen in %
Geschlecht		
weiblich	189	80,4
Alter		
bis 35 Jahre	79	33,6
36 bis 45 Jahre	85	36,2
46 bis 67 Jahre	71	30,2
Geburtsland		
Deutschland	164	69,8
Ausland	71	30,2
BCG-Impfung		
ja	88	37,4
THT >5mm		
positiv	57	24,3
negativ	178	75,7
THT ≥10mm		
positiv	48	20,4
negativ	187	79,6
IGRA		
positiv	18	7,7
negativ	217	92,3
vorheriger THT-Test		
ja	185	78,7
Tbc in der Familie		
ja	18	7,7
Arbeitsplatz		
Aufnahme	16	6,8
Infektionsstation/Pulmologie	88	37,4
Sonstige	131	55,7
enger Kontakt		
ja	113	48,1
Tätigkeit		
Pflegekraft	124	52,8
Arzt	23	9,8
Sonstiges	88	37,4
Anlass der Untersuchung		
Biostoffverordnung	175	74,5
Umgebungsuntersuchung	60	25,5

Die Probanden wurden zur Enge ihres Kontaktes zum Indexfall befragt, wobei Mehrfachnennungen möglich waren. Dabei wurde unterschieden zwischen regelmäßigem, engem, intensivem und generellem Kontakt unterschieden.

46% (n=108) der Probanden gaben an, regelmäßigen Arbeitsplatzkontakt zu Tbc-Patienten zu haben. 16,2% (n=38) hatten einen engen Kontakt von mindestens 40 Stunden zum Indexfall und 7,2% (n=17) der Probanden waren einer intensiven Exposition ausgesetzt, bei der man mit Sputum in Kontakt kommt wie beim

Absaugen von Bronchialsekreten. Insgesamt haben 48,1% (n=113) Kontakt zu Indexfällen gehabt.

Röntgenuntersuchungen wurden bei 42 Personen mit positiven Testergebnissen zur Abklärung einer LTBI veranlasst. 36 Röntgenuntersuchungen wiesen keine auffälligen Befunde auf. Bei vier Probanden gab es auffällige Röntgenbefunde. Von den 235 Probanden haben 24,3% (n=57) eine Induration >5mm entwickelt. Von diesen waren 19,3% (n=11) auch im IGRA positiv. 3,9% (n=7) waren im THT negativ, aber positiv im IGRA. Wurde der Grenzwert von ≥ 10 mm benutzt, waren 20,4% (n=48) THT-positiv und 79,6% (n=187) THT-negativ. Bei einem noch höheren Grenzwert von einem THT ≥ 15 mm wurden 4,7% (n=11) Probanden positiv getestet. Im IGRA wurden 7,7% (n=18) als positiv diagnostiziert und 92,3% (n=217) als negativ. Je nach Definition für einen positiven Test liegt die Prävalenz der LTBI in dieser Population bei 24% (THT>5mm), bei 20 % (THT ≥ 10 mm) und nur bei 8 % im IGRA (Abb.4).

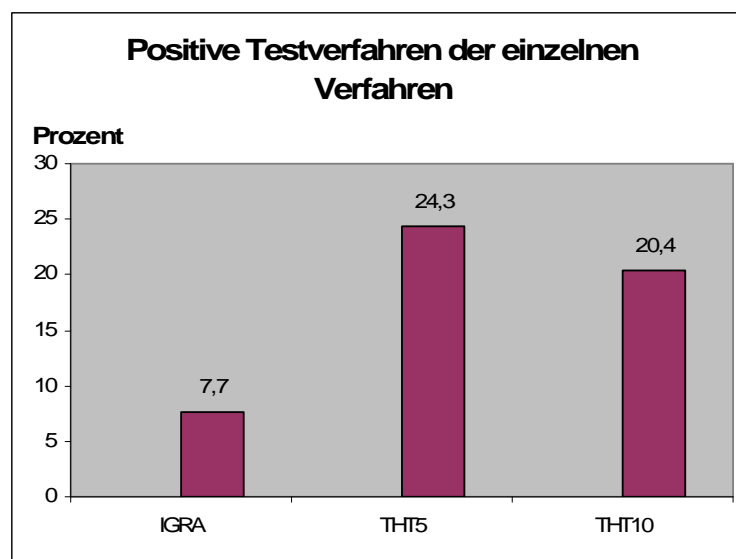


Abb. 4: Relative Häufigkeiten der positiven Testergebnisse unterteilt nach den verschiedenen Testverfahren.

4.2 Bivariate Analyse der Zielvariablen

Bivariate Analyse

In der bivariaten Analyse wurden zunächst Untergruppen für einen positiven THT gebildet und getrennt untersucht. Zunächst wurden die einzelnen abhängigen Variablen in Kreuztabellen für einen positiven THT bei einer Induration >5mm (THT5) berechnet und auf Signifikanz geprüft.

4.2.1 Bivariate Analyse für den THT mit dem Cut-Point >5mm

Von den in Deutschland geborenen hatten 15,9% einen positiven THT mit einem Grenzwert >5mm. Im Gegensatz dazu waren 43,7% der im Ausland geborenen im THT5 positiv. Die OR beträgt 4,1 mit einem 95% CI von 2,2-7,7 ($p=0,001$). Die Wahrscheinlichkeit eines positiven THT liegt bei Personen, die im Ausland geboren sind um 4,1 höher.

In der Altersklasse bis 35 Jahre sind 19% im THT5 positiv. In der nächsten Altersklasse bis 45 sind 23,5% positiv und in der höchstens Alterskategorie der bis 67-Jährigen sind 31% im THT5 positiv. Die nicht adjustierten Odds-Ratios für die mittlere und obere Altersgruppe liegen über 1 der Unterschied ist aber nicht statistisch signifikant (Tab. 3).

Der Anteil der THT5-Positiven liegt bei den Frauen bei 25,4%. Bei den Männern sind 19,6% positiv. Der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Von den BCG-Geimpften sind 38,6% positiv im THT. Von den nicht Geimpften wiesen 15,6% einen positiven THT5 auf (OR=3,4 [95%CI 1,8-6,3] $p=0,001$). Die Wahrscheinlichkeit, bei einer BCG-Impfung einen positiven THT zu diagnostizieren, ist um den Faktor 3,4 erhöht.

Der Expositionsgrad wie der regelmäßige Arbeitsplatzkontakt (26,9% Positive), der Kontakt von mindestens 40 Stunden (28,9% Positive), die intensive Exposition (23,5% Positive) und der Kontakt zum Indexfall (27,4% Positive) hat keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse des THT5 (Tab. 3). Es wurde kein Zusammenhang zwischen einem positivem THT5 und den Variablen „vorheriger Tuberkulin-Test“, Untersuchungsanlass und Beruf gefunden. Es besteht aber ein Zusammenhang zwischen einem positivem IGRA und einem positivem THT5.

Von den 18 im IGRA positiven Probanden waren 61,1% auch im THT5 positiv und 21,2% derjenigen die einen negativen IGRA aufwiesen, waren im THT5 positiv. Die OR für einen positiven THT5 ist 5,8-mal höher (95%CI [2,15-15,9] $p=0,001$), wenn auch der IGRA positiv ist.

Ein Zusammenhang wurde auch bei der Antwort auf die Frage nach dem derzeitigen Arbeitsplatz und einem positiven THT gefunden. Arbeitet der Proband in der Infektionsstation/Pulmologie, so ist die Wahrscheinlichkeit eines positiven THT5 um 2,2 (95%CI 1,2-4,1) erhöht (Tab 3).

Tab. 3: Ergebnisse der bivariaten Analyse für den pos. THT5

	Gesamt (n=235)	Pos.THT5 (n=57) n (%)	OR (95% CI) nicht adjustiert	Statistisch signifikant
Geburtsland				
Deutschland	164	26 (15,9%)	1,0	
Ausland	71	31 (43,7%)	4,1 (2,2-7,7)	p=0,001
Alter				
< 35 Jahre	79	15 (19%)	1,0	
36 bis 45 Jahre	85	20 (23,5%)	1,3 (0,62-2,8)	p=0,48
46 bis 67 Jahre	71	22 (31%)	1,9 (0,9-4,1)	p=0,09
Geschlecht				
Weiblich	189	48 (25,4%)	1,0	
Männlich	46	9 (19,6%)	0,7 (0,3-1,6)	p= 0,4
BCG-Impfung				
Nein	147	23 (15,6%)	1,0	
Ja	88	34 (38,6%)	3,4 (1,83-6,3)	p=0,001
Kontakt zum Indexfall				
Nein	122	26 (21,3%)	1,0	
Ja	113	31 (27,4%)	1,4 (0,77-2,5)	p=0,23
Regelmäßiger Arbeitsplatzkontakt				
Nein	127	28 (22%)	1,0	
Ja	108	29 (26,9%)	1,3 (0,7-2,4)	p=0,4
Mind. 40h Kontakt zum Indexfall				
Nein	161	37 (23%)	1,0	
Ja	38	11 (28,9%)	1,4 (0,6-3,0)	p=0,44
Intensive Exposition				
Nein	184	44 (23,9%)	1,0	
Ja	17	4 (23,5%)	0,98 (0,3-3,2)	p=0,98
Art der Tätigkeit				
Sonstige	88	24 (27,3%)	1,0	
Pflegekraft	124	27 (21,8%)	0,7 (0,4-1,4)	p=0,36
Arzt	23	6 (6,1%)	0,9 (0,3-2,7)	p=0,91
Untersuchungsanlass				
Biostoffverordnung	175	37 (21,1%)	1,0	
Umgebungsuntersuchung	60	20 (33,3%)	1,9 (0,97-3,6)	p=0,59
IGRA				
Negativ	217	46 (21,2%)	1,0	
Positiv	18	11 (61,1%)	5,8 (2,2-15,9)	p=0,001
Derzeit eingesetzt auf				
Sonstige	131	24 (18,3%)	1,0	
Aufnahme	16	4 (25%)	1,5 (0,4-5,0)	p=0,5
Infektionsstation/ Pulmologie	88	29 (33%)	2,2 (1,2-4,1)	p=0,01
Vorheriger THT				
Nein	50	8 (16%)	1,0	
Ja	185	49 (26,5%)	1,9 (0,8-4,3)	p=0,13
Tbc in der Familie				
Nein	217	47 (21,7%)	1,0	
Ja	18	10 55,6	4,5 (1,7-12,1)	p=0,003

4.2.2 Bivariate Analyse für den THT mit dem Cut-Point $\geq 10\text{mm}$

Wird der höhere Grenzwert von größer oder gleich 10mm (THT10) verwendet, verringert sich der Anteil der positiv getesteten Probanden von 24,3 % auf 20,4 % und die Effekte werden reduziert.

Von den in Deutschland Geborenen sind im THT10 13,4% positiv. Für die im Ausland Geborenen ändert sich der Anteil der positiven THT10-Ergebnisse auf 36,6% (Tab.4). Die OR beträgt 2,4 (95%CI 1,1-5,4), der p-Wert beträgt 0,03.

Beim Alter erhöht sich der Anteil der Positiven mit zunehmendem Alter. Beträgt der Anteil der THT-Positiven in der Altersgruppe bis 35 Jahre nur 12,7%, steigt er auf 21,2% bei den bis 45-Jährigen und bis auf 28,2% in der höchsten Altersklasse bis 67 Jahre. Die OR für diese höchste Altersklasse ist 4,3-fach erhöht mit einem 95%CI von 1,5-12,5; der p-Wert beträgt 0,007.

22,2% der Frauen weisen einen positiven THT10 auf. Bei den Männern sind es 13,0%. Es wurde kein Zusammenhang zwischen Geschlecht und positivem THT10 gefunden.

Von denjenigen, die eine BCG-Impfung bekommen haben (n=88), sind 33% im THT10 positiv. Von den nicht BCG-Geimpften sind 12,9% positiv getestet worden. Die Wahrscheinlichkeit bei einer vorherigen BCG-Impfung einen positiven THT10 zu diagnostizieren, ist um den Faktor 2,7 (95%CI 1,2-5,95) $p=0,01$ erhöht. Nach der Biostoffverordnung wurden 175 Probanden untersucht. Bei 17,7% war der THT10 positiv. Durch die Umgebungsuntersuchung wurden 28,3% der Probanden positiv diagnostiziert. Der Unterschied ist trotz einer OR von 1,9 nicht statistisch signifikant.

Kontakt zum Indexfall“ gaben 113 Probanden an, davon wurden 24,8% positiv getestet. Bei denen, die keinen Kontakt zu einem Indexfall angaben, wurden 16,4% als positiv diagnostiziert. Das Risiko, bei stattgefundenem Kontakt auch einen positiven THT10 zu haben, steigt um den Faktor 2,3 (95%CI 1,0-5,1) $p=0,05$.

Auch beim regelmäßigen Arbeitsplatzkontakt ist die Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis um den Faktor 2,5 erhöht (95%CI 1,1-5,6) und der p-Wert beträgt 0,03. Bei den Variablen „Intensive Exposition“ und „Mindestens 40 Stunden Kontakt zum Indexfall“ fanden sich keine statistisch signifikant Unterschiede (Tab. 4).

Tab. 4: Ergebnisse der bivariaten Analyse für den pos. THT10

	Gesamt (n=235)	Pos. THT10 (n=48)	OR(95% CI) Nicht adjustiert	Statistisch signifikant
Geburtsland				
Deutschland	164	22 (13,4%)	1,0	
Ausland	71	26 (36,6%)	2,4 (1,1-5,4)	p=0,027
Alter				
< 35 Jahre	79	10 (12,7%)	1,0	
36 bis 45 Jahre	85	18 (21,2%)	1,5 (0,5-4,9)	p=0,5
46 bis 67Jahre	71	20 (28,2%)	4,3 (1,5-12,5)	p=0,007
Geschlecht				
Weiblich	189	42 (22,2%)	1,0	
Männlich	46	6 (13%)	1,1 (0,4-2,8)	p=0,9
BCG-Impfung				
Nein	147	19 (12,9%)	1,0	
Ja	88	29 (33%)	2,7(1,2-5,95)	p=0,01
Kontakt zum Indexfall				
Nein	122	20 (16,4%)	1,0	
Ja	113	28 (24,8%)	2,3 (1,0-5,1)	p=0,05
Regelmäßiger Arbeitsplatzkontakt				
Nein	127	20 (15,7%)	1,0	
Ja	108	28 (25,9%)	2,5 (1,1-5,6)	p=0,03
Mind. 40h Kontakt zum Indexfall				
Nein	161	31 (19,3%)	1,0	
Ja	38	8 (21,1%)	1,7 (0,6-4,7)	p=0,31
Intensive Exposition				
Nein	184	36 (19,6%)	1,0	
Ja	17	3 (17,6%)	1,0 (0,2-5,1)	p=0,9
Art der Tätigkeit				
Sonstiges	88	23 (26,1%)	1,0	
Pflegekraft	124	22 (17,7%)	0,7 (0,3-1,7)	p=0,46
Arzt	23	3 (13%)	0,5 (0,1-2,6)	p=0,45
Untersuchungsanlass				
Biostoffverordnung	175	31 (17,7%)	1,0	
Umgebungsuntersuchung	60	17 (28,3%)	1,96 (0,9-4,4)	p=0,11
IGRA				
Negativ	217	38 (17,5%)	1,0	
Positiv	18	10 (55,6%)	5,6 (1,98-16)	p= 0,001
Vorheriger Tuberkulin-Test				
Nein	50	8 (16%)	1,0	
Ja	185	40 (21,6%)	2,6 (0,7-8,8)	p=0,14
Derzeit eingesetzt auf				
Sonstige	131	21 (16%)	1,0	
Aufnahme	16	3 (18,8%)	2,5 (0,6-10,2)	p=0,2
Infektstation/Pulmologie	88	24 (27,3%)	2,2 (0,97-5,1)	p=0,06
Tbc in der Familie				
Nein	217	39 (18%)	1,0	
Ja	18	9 (50%)	5,6 (1,98-16)	p=0,003

Auch ein vorheriger Tuberkulin-Test scheint in der bivariaten Analyse keinen Einfluss auf ein positives THT10 zu haben. Von den Probanden mit vorherigen THT sind 21,6% im Test positiv. Von denjenigen, die keinen vorherigen THT unterzogen wurden, sind 16% im aktuellen THT positiv getestet worden. Die OR beträgt 2,6 aber im 95%CI ist die 1 eingeschlossen.

Der Beruf hat keinen Einfluss auf ein positives THT10-Ergebnis. Von den 124 Pflegekräften wiesen 17,7% einen positiven THT auf. Bei den Ärzten waren es 13,0% und bei den anderen Berufen im Krankenhaus hatten 26,1% der 88 Probanden einen positiven THT. Alle genannten Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant (Tab.4).

Der Arbeitsplatz „Aufnahmestation“ ist kein Einflussfaktor für einen positiven THT10. Von den 16 Probanden, die dort bei Befragung arbeiteten, waren 18,8% positiv. Arbeiteten sie auf der Infektionsstation oder der pulmonologischen Station waren 27,3% im THT10 positiv. Der größte Teil arbeitete auf anderen Stationen oder wechselt den Arbeitsplatz häufiger (z .B. Reinigungskräfte). Von ihnen hatten 16% einen positiven THT10. Die OR für die Aufnahmestation und die Infektionsstation/Pulmologie sind erhöht, aber der Unterschied ist nicht statistisch signifikant.

Anders sieht es beim IGRA aus. Von denjenigen, die einen positiven IGRA haben (n=18) sind 55,6% im THT10 auch als positiv getestet worden. Haben sie einen negativen IGRA sind 17,5% positiv im Hauttest. Bei einem positiven IGRA ist die Wahrscheinlichkeit, auch im Hauttest positiv getestet zu werden, 5,6-fach erhöht. Das 95%CI beträgt 1,98-16,0 und der p-Wert beträgt 0,001.

4.2.3 Bivariate Analyse für den IGRA.

Die Ergebnisse der bivariaten Analyse für den IGRA unterscheiden sich in wesentlichen Punkten von denen des THT. Das Geburtsland hat keinen Einfluss auf ein positives Testergebnis beim IGRA. 6,7% der in Deutschland geborenen Probanden sind im IGRA positiv (Tab.5). Bei den im Ausland Geborenen sind es 9,9%. Für die im Ausland Geborenen ist die Wahrscheinlichkeit eines positiven Bluttests 1,5-fach erhöht, da jedoch die 1 im 95%CI eingeschlossen ist, ist der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen einem positiven IGRA-Ergebnis und zunehmendem Alter. In der höchsten Altersgruppe bis 67 Jahre sind 16,9% im IGRA positiv, die OR ist um den Faktor 15,9 erhöht, das 95%CI wird mit 2,0-125,5 angegeben und der p-Wert beträgt 0,01.

Die Variablen Geschlecht, Kontakt zum Indexfall, regelmäßiger Arbeitsplatzkontakt, mindestens 40 Stunden Kontakt zum Indexfall, intensive Exposition, Art der Tätigkeit, vorheriger Tuberkulin-Test, Untersuchungsanlass und auch BCG-Impfung weisen keinen Zusammenhang mit einem positiven IGRA auf. Hatten die Probanden eine BCG-Impfung erhalten wiesen nur 3,4% ein positives Bluttestergebnis auf. Die BCG-Impfung scheint in diesem Zusammenhang ein protektiver Faktor zu sein. Die OR beträgt 0,3 (95%CI 0,09-1,1) sie ist aber nicht statistisch signifikant.

Tab. 5: Ergebnisse der bivariaten Analyse für den IGRA

	Gesamt (n=235)	Pos. IGRA (n=18) n (%)	OR (95% CI) Nicht adjustiert	Statistisch signifikant
Geburtsland				
Deutschland	164	11 (6,7%)	1,0	
Ausland	71	7 (9,9%)	1,5 (0,6-4,1)	p=0,41
Alter				
Bis 35 Jahre	79	1 (1,3%)	1,0	
36 bis 45 Jahre	85	5 (5,9%)	4,9 (0,6-42,7)	p=0,15
46 bis 67 Jahre	71	12 (16,9%)	15,9 (2-125,5)	p=0,01
Geschlecht				
Weiblich	189	14 (7,4%)	1,0	
Männlich	46	4 (8,7%)	1,2 (0,4-3,8)	p=0,8
BCG-Impfung				
Nein	147	15 (10,2%)	1,0	
Ja	88	3 (3,4%)	0,3 (0,09-1,1)	p=0,07
Kontakt zum Indexfall				
Nein	122	11 (9%)	1,0	
Ja	113	7 (6,2%)	0,7 (0,25-1,8)	p=0,42
Regelmäßiger Arbeitsplatzkontakt				
Nein	108	11 (6,5%)	1,0	
Ja	127	7 (8,7%)	0,7 (0,3-1,96)	p=0,5
Mind. 40h Kontakt zum Indexfall				
Nein	161	14 (8,7%)	1,0	
Ja	38	4 (10,5%)	1,2 (0,4-3,99)	p=0,72
Intensive Exposition				
Ja	17	0		Nein
Nein	184	18 (9,8%)		
Art der Tätigkeit				
Sonstiges	88	7 (8%)	1,0	
Pflegekraft	124	11 (8,9%)	1,1 (0,42-3,0)	p=0,4
Arzt	23	0		
Untersuchungsanlass				
Biostoffverordnung	175	13 (7,4%)	1,0	
Umgebungsuntersuchung	60	5 (8,3%)	1,1 (0,4-3,3)	p=0,82

Fortsetzung Tab. 5: Ergebnisse der bivariaten Analyse für den IGRA

	Gesamt (n=235)	Pos. IGRA (n=18)	OR (95% CI) Nicht adjustiert	Statistisch signifikant
Positiver THT>5mm				
Negative	178	7 (3,9%)	1,0	
Positiv	57	11 (19,3%)	5,8 (2,2-15,9)	p=0,001
Positiver THT≥10mm				
Negative	187	8 (4,3%)	1,0	
Positiv	48	10 (20,8%)	5,6 (1,98-16)	p=0,001
Derzeit eingesetzt auf				
Sonstige	131	8 (6,1%)	1,0	
Aufnahme	16	5 (31,3%)	6,98 (1,95-25)	p=0,003
Infektionsstation/Pulmologie	88	5 (5,7%)	0,9 (0,3-2,9)	p=0,9
Vorheriger Tuberkulin-Test				
Nein	50	3 (6,0%)	1,0	
Ja	185	15 (8,1%)	1,4 (0,4-4,98)	p=0,6
Tbc in der Familie				
Nein	127	15 (6,9%)	1,0	
Ja	18	3 (16,7%)	2,7 (0,7-10,3)	p=0,15

Bei einem positiven THT5 sind 19,3% auch im IGRA positiv. Die OR beträgt 5,8 (95%CI 2,2-15,9) und der p-Wert =0,001. Auch für den THT10 wurde ein Zusammenhang zwischen einem positiven THT und einem positiven IGRA gefunden. Von den THT10 positiven sind 20,8% auch im IGRA positiv; die Wahrscheinlichkeit für einen positiven IGRA ist um den Faktor 5,6 erhöht. Der p-Wert liegt bei 0,001 (95%CI 1,98-16). Bei der Frage nach dem derzeitigen Arbeitsplatz ergibt sich für den IGRA ein anderes Bild als beim THT. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Arbeit in der Aufnahmestation und einem positiven IGRA. Von den 16 Probanden, die dort arbeiten, wurden 31,3% positiv diagnostiziert. Die OR beträgt 6,98 (95%CI 1,95-25,0), p= 0,003. Die Arbeit in der Infektionsstation oder Pulmologie hat keinen Einfluss auf den IGRA.

4.3. Analyse der Testübereinstimmung nach Stratifikation für BCG-Impfung und vorherigem THT

Um zu überprüfen, ob eine BCG-Impfung die Testergebnisse beeinflusst bzw. verzerrt, wurde in der Analyse nach dem möglichen Confounder „BCG-Impfung“ stratifiziert. Dabei ergab sich, dass in der Gruppe der 88 geimpften Probanden 38,6% (n=34) im THT5 positive Testergebnisse aufwiesen. Für den THT10 waren 33% positiv. Der IGRA hingegen fand 3,4% (n=3) als positiv heraus.

Betrachtet man die Gruppe der nicht geimpften Probanden in der Studie, waren beim THT5 15,6%, beim THT10 12,9% und beim IGRA 10,2% der Personen positiv.

Wurde nach der Variablen „vorheriger Tuberkulin-Test“ stratifiziert ergab sich, dass im THT5 26,5% (n=49), im THT10 21,6% (n=40) und beim IGRA 8,1% (n=15) positiv waren. Bei den Probanden ohne vorherigen THT waren im THT5 und THT10 jeweils 16% (n=8) und im IGRA 6% (n=3) positiv. Die Anzahl der positiv Getesteten reduziert sich in der Gruppe derjenigen ohne vorherige Testungen.

Bei der Analyse der einzelnen Strater fanden sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Testübereinstimmungen nach dem Konkordanzindex Kappa

Das Maß der Übereinstimmung nach Kappa liegt in der gesamten Studienpopulation für den THT5 bei 0,20 (Tab.6). Damit weisen die beiden Testverfahren nur eine schwache Übereinstimmung auf. Wählt man einen höheren Grenzwert von $\geq 10\text{mm}$ ist der Grad der Übereinstimmung nur unwesentlich höher ($k=0,22$). Wird eine Induration von $\geq 15\text{mm}$ als Grenzwert angenommen findet sich keine Übereinstimmung mehr ($k=0,09$).

Da man davon ausgeht, dass eine BCG-Impfung den THT beeinflusst und zu falsch-positiven Testergebnissen führt, wurde der Kappa für die Gruppe der nicht BCG-Geimpften berechnet. Analysiert man nur diese 147 Personen liegt der Kappa bei 0,40 und zeigt eine befriedigende Übereinstimmung mit den Ergebnissen des IGRA. Die unterschiedlichen Grenzwerte für den THT haben keinen Einfluss auf den Kappa-Koeffizienten.

Übereinstimmung und Korrelationen nach Spearman

Neben dem Kappa-Koeffizienten wurden auch Korrelationen berechnet. Die Korrelation zwischen dem THT5 und dem IGRA in der gesamten Studienpopulation beträgt $r=0,25$. (Tab.6). Für den THT mit höherem Grenzwert von $\geq 10\text{mm}$ beträgt der Korrelationskoeffizient ebenfalls $r=0,25$. Unterteilt man die Studienpopulation in die beiden Untergruppen „BCG-Impfung“ und „keine BCG-Impfung“, so verändert sich der Korrelationskoeffizient ähnlich wie der Kappa-Wert. Bei BCG-geimpften Probanden beträgt die Korrelation zwischen dem THT5 und dem IGRA $r=0,11$, bei THT10 und dem IGRA $r=0,14$. Allerdings ist die Korrelation so gering, dass kein Zusammenhang angenommen werden kann. Betrachtet man hingegen die Gruppe der nicht BCG-Geimpften, dann steigt auch der Korrelationskoeffizient für beide Tuberkulin-Tests auf $r=0,41$ an. Bei einem noch höheren Grenzwert für den THT von $>15\text{mm}$ verringert sich der Korrelationskoeffizient.

Die Übereinstimmungen des THT (unterschiedliche Grenzwerte) mit dem IGRA, stratifiziert nach BCG-Impfung, zeigen, dass die Übereinstimmung in der Gruppe der nicht Geimpften deutlich höher ist als in der Gruppe der Geimpften und der gesamten Population. Die Übereinstimmung steigt mit zunehmend höherem Grenzwert für einen positiven THT an.

Tab.6: Übereinstimmung, Korrelation und Kappa-Koeffizient zwischen dem IGRA und dem THT mit unterschiedlichen Cut-Points von >5mm, ≥10mm und >15mm (n=235)

IGRA	THT>5mm	THT≥10mm	THT>15mm
BCG-Impfung (n=88)			
Agreement in %	62,5	68,2	87,5
Korrelation (r)	0,11	0,14	0,13
Kappa (k)	0,05	0,07	0,11
keine BCG-Impfung (n=147)			
Agreement in %	86,4	87,7	90,5
Korrelation (r)	0,41	0,41	0,25
Kappa (k)	0,40	0,40	0,11
Gesamt (n=235)			
Agreement in %	77,5	80,5	89,4
Korrelation (r)	0,25	0,25	0,09
Kappa (k)	0,20	0,22	0,09

Die weitere Analyse der Korrelationen zwischen den Testverfahren und den Einflussfaktoren ergab, dass der IGRA weder mit einer BCG-Impfung, mit dem Geburtsland, bei Tbc-Vorgeschichte in der Familie noch mit einem vorherigen Tuberkulin-Test korreliert. Im Gegensatz dazu korreliert der THT mit der BCG-Impfung, dem Geburtsland, mit einer Tbc in der Familie, mit dem THT10 und dem IGRA. (Tab. 10 im Anhang).

4.4 Multivariate Analyse von Einflussfaktoren auf die Testergebnisse

Mit Hilfe der logistischen Regression werden die Risiko- oder Einflussfaktoren für ein positives Testergebnis untersucht.

Das endgültige Model besteht aus den Variablen Alter, Geschlecht, BCG-Impfung, Geburtsland, Arbeitsplatz, vorheriger Tuberkulin-Test und Tbc in der Familie. Für die Tests ergeben sich unterschiedliche Einflussfaktoren (Tab. 7).

Einflussfaktoren für einen positiven THT5 sind die BCG-Impfung (OR=3,2 95%CI 1,6-6,4), die Geburt im Ausland (OR=4,7 95%CI 2,3-9,8), Tbc in der Familie (OR=3,7 95%CI 1,2-11,7), ein vorheriger THT (OR=3,4 95%CI 1,2-9,1) und die Arbeit in der Infektionsstation/Pulmologie (OR=2,4 95%CI 1,1-4,9).

Für einen positiven THT10 reduzieren sich die Effekte und als Einflussfaktoren verbleiben die Arbeit auf der Infektionsstation/Pulmologie (OR=3,1 95%CI 1,2-8,2), Tbc in der Familie (OR=4,7 95%CI 1,4-15,8) und zunehmendes Alter bis 67 Jahre (OR=5,8 95%CI 1,8-19,3). Eine BCG-Impfung, vorheriger THT und die Geburt im Ausland zeigen zwar eine OR über 1, aber die Konfidenzintervalle schließen die 1 mit ein.

Tab. 7: Ergebnisse der Logistischen Regression für den THT mit unterschiedlichen Cut-Points und dem IGRA.

Variablen im Modell	Gesamt (n=235)	THT>5mm (n= 57)		THT≥10mm (n=48)		IGRA (n=18)	
		OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
BCG-Impfung							
Nein	147	1,0		1,0		1,0	
Ja	88	3,2	(1,6-6,4)	2,4	(1,0-5,96)	0,3	(0,1-1,1)
Geschlecht							
Weiblich	189	1,0		1,0		1,0	
Männlich	46	1,1	(0,5-2,8)	2,0	(0,7-6,2)	1,4	(0,4-5,4)
Alter							
Bis 35 Jahre	79	1,0		1,0		1,0	
36 bis 45 Jahre	85	1,2	(0,5-2,9)	1,4	(0,4-5,0)	4,6	(0,5-43,4)
46 bis 67 Jahre	47	2,3	(0,9-5,5)	5,8	(1,8-19,3)	14,4	(1,7-121,7)
Geburtsland							
Deutschland	164	1,0		1,0		1,0	
Ausland	71	4,7	(2,3-9,8)	2,5	(0,99-6,3)	1,6	(0,5-4,9)
Arbeitsplatz							
Sonstige	131	1,0		1,0		1,0	
Aufnahme	16	1,2	(0,3-4,4)	1,7	(0,4-7,8)	6,1	(1,4-26,1)
Infektstation/Pulmologie	88	2,4	(1,1-4,9)	3,1	(1,2-8,2)	1,1	(0,3-3,6)
Vorheriger THT							
Nein	50	1,0		1,0		1,0	
Ja	185	3,4	(1,2-9,1)	4,4	(1,0-18,7)	1,1	(0,3-4,6)
Tbc in der Familie							
Nein	217	1,0		1,0		1,0	
Ja	18	3,7	(1,2-11,7)	4,7	(1,4-15,8)	3,9	(0,8-19,4)

Die Einflussfaktoren für einen positiven IGRA sind das zunehmende Alter bis 67 Jahre (OR=14,4 95%CI 1,7-121,7) und die Arbeit in der Aufnahmestation (OR=6,1 95%CI 1,4 -26,1). Die BCG-Impfung und auch vorherige Tests haben keinen Einfluss auf den IGRA. Bei der Variablen „Tbc in der Familie“ ist die Fallzahl für einen positiven IGRA sehr gering, dies mag ein Grund sein für die erhöhte OR aber das nicht signifikante 95%CI.

Bei der Frage nach dem derzeitigen Arbeitsplatz kamen die beiden Tests zu unterschiedlichen Ergebnissen. Der IGRA erkennt die Arbeit in der Aufnahmestation als Einflussfaktor für ein positives Ergebnis, der THT hingegen findet die Arbeit in der Infektionsstation/Pulmologie als Risikofaktor heraus.

4.5 Analyse der Einflußfaktoren für diskordante Testergebnisse

Die Übereinstimmung der Testergebnisse war, wie oben gezeigt, nur befriedigend. Der THT erkannte mehr positive Personen als der IGRA.

Die Anzahl der konkordanten Paare, die sowohl im IGRA als auch im THT positiv getestet worden waren, beträgt 10 (4,3%). 179 (76,2%) waren in beiden Tests negativ. Die Anzahl der diskordanten Paare betrug bei den Personen, die im IGRA positiv aber im Hauttest negativ waren, 8 (3,4%). Die größte Diskrepanz zwischen den Testergebnissen besteht bei den 38 Probanden, die im IGRA negativ waren, aber im THT positiv getestet wurden (16,2%) (Tab. 8).

Tab. 8: Absolute und relative Häufigkeiten für konkordante und diskordante Paare in Abhängigkeit vom Untersuchungsverfahren.

	Häufigkeit	Prozent
IGRA+/THT+	10	4,3
IGRA-/THT-	179	76,2
IGRA+/THT-	8	3,4
IGRA-/THT+	38	16,2
Gesamt	235	100,0

Die Diskordanz zwischen den im THT positiven und den im IGRA negativ Getesteten erklärt sich durch die BCG-Impfung und durch frühere Testungen im Rahmen von Routine- und/oder Umgebungsuntersuchungen (Tab. 9).

Auffällig bei den im IGRA positiv und im THT negativ Getesteten ist, dass 87,5% (7 von 8) keine BCG-Impfung aufwiesen. Bei den Probanden mit einem negativen IGRA und einem positiven THT, hatten 97,4% (37 von 38) entweder eine BCG-Impfung, einen vorherigen THT oder beides.

Tab. 9: Erklärung der Diskordanz durch BCG-Impfung und vorherigen THT.

	IGRA+ THT+	IGRA- THT-	IGRA+ THT-	IGRA- THT+	Gesamt
Keine BCG Kein vorheriger THT	1 (10%)	30 (16,8%)	2 (25%)	1 (2,6%)	34
Keine BCG Vorheriger THT	7 (70%)	91 (50,8%)	5 (62,5%)	10 (26,3%)	113
BCG Kein vorheriger THT	0	10 (5,6%)	0	6 (15,8%)	16
BCG Vorheriger THT	2 (20%)	48 (26,8%)	1 (12,5%)	21 (55,3%)	72
Gesamt	10 100%	179 100%	8 100%	38 100%	235

5 Diskussion

Beeinflussung der Testverfahren durch eine BCG-Impfung

In der vorliegenden Studie unter Beschäftigten im Gesundheitswesen an drei verschiedenen Krankenhäusern in Deutschland bestätigten sich die bisherigen Erkenntnisse über Kreuzreaktionen des THT mit der BCG-Impfung. Analysiert man die Gesamtstudienpopulation, so liegt der Anteil der positiv Getesteten im THT5 bei 24,3% und im THT10 bei 20,4%, im IGRA dagegen lediglich bei 7,7%.

Betrachtet man die Untergruppe der BCG-geimpften Probanden, so zeigt sich ein deutlicher Anstieg der THT-Positiven auf 38% für den THT5 bzw. auf 33% für den THT10. Der IGRA findet nur 3,4% Testpositive heraus.

Untersucht man hingegen die Gruppe der nicht BCG-geimpften Personen, stimmen die Ergebnisse der beiden Tests besser überein. Der THT diagnostiziert zwischen 13% (THT10) und 15% (THT5) als positiv und der IGRA 10%.

Der IGRA wird also nicht durch die BCG-Impfung beeinflusst, was durch die bivariate als auch in der multivariaten Analyse bestätigt wird. Für den IGRA lag die OR sowohl in der bivariaten als auch in der multivariaten Analyse jeweils unter 1.

Im THT5 steigt die OR auf 3,4 (nicht adjustiert) bzw. 3,2 (adjustiert), was bedeutet, dass die BCG-Impfung den THT5 beeinflusst.

In der bivariaten Analyse zeigt der THT10 noch eine deutlich erhöhte OR von 2,7 (95%CI 1,2-5,95), im Modell der logistischen Regression ist die OR zwar noch erhöht, aber nicht mehr statistisch signifikant. Dies kann daran liegen, dass sich die Effekte unter der Berücksichtigung mehrerer Einflussfaktoren auf unterschiedliche Variablen verteilen, oder dass bei erhöhtem Grenzwert die Beeinflussung durch die BCG-Impfung nicht so stark ausgeprägt ist.

Diel et al. (2006a) fanden in ihrer Studie eine bessere Übereinstimmung zwischen dem THT10 und dem IGRA. In der vorliegenden Arbeit konnte dies nur begrenzt nachgewiesen werden. Die Übereinstimmung beider Tests erhöht sich zwar mit dem Anstieg der Grenzwerte, der Kappa steigt jedoch nur unwesentlich an. In der Gruppe der nicht Geimpften ändert er sich nicht.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen anderer Studien. Pai et al. (2004) bestätigen in ihrer Übersichtsarbeit, für die sie 75 relevante Studien auswerteten, dass der IGRA dem THT überlegen ist, weil er spezifischer ist und keine Kreuzreaktionen auf eine vorherige BCG-Impfung besteht.

Harada et al. (2006) kommen zu dem Schluss, dass sich der THT nicht für Routineuntersuchungen von Health Care Workern in Niedrig-Inzidenzländern

eignet, da er zu viele falsch-positive Ergebnisse produziert. In der japanischen Studie sind nahezu alle Health Care Worker im Laufe ihres Lebens BCG geimpft worden (95%). Die mit dem IGRA gemessene Prävalenz der LTBI in dieser Population lag bei 9,9%. Im THT wiesen 93% eine Induration von mindestens 10mm auf. In Deutschland liegt der Anteil der BCG-Geimpften unter den Beschäftigten im Gesundheitsdienst nicht so hoch. In dieser Studienpopulation wurden lediglich 37% geimpft. Dementsprechend wiesen nur 57 Probanden eine Induration von über 5mm auf und 48 Probanden zeigten eine von über 10mm.

Im Gegensatz dazu stellen Pai et al. (2005a) fest, dass der THT unter indischen Health Care Workern nicht durch eine BCG-Impfung beeinflusst wird. Durch die hohe Prävalenz der LTBI in Indien von ca. 40% hat eine vorhandene BCG-Impfung demzufolge keinen Einfluss auf die Ergebnisse und die Risikofaktoren für einen positiven THT. Das bestätigt die hohe Übereinstimmung der beiden Tests mit 81,4% (bei einem Kappa von $k=0,61$). Der THT hat in einem Land mit hoher Prävalenz, wie beispielsweise in Indien, einen höheren positiv prädiktiven Wert als in einer Population mit geringer Prävalenz.

Menzies et al. (2000) haben herausgefunden, dass der Zeitpunkt der BCG-Impfung einen Einfluss auf das THT-Ergebnis hat. Wird man als Säugling geimpft, so nimmt die positive Reaktion auf den THT sehr schnell ab. Wurde man hingegen später immunisiert, z. B. bei arbeitsmedizinischen Einstellungsuntersuchungen, so schwächt sich die positive Reaktion auf den THT wesentlich langsamer ab.

Dies kann ein Grund dafür sein, dass bei Pai et al. (2005a) die BCG-Impfung den THT nicht beeinflusst, weil die indischen Health Care Worker überwiegend unmittelbar nach der Geburt geimpft wurden. Harada et al. (2006) machen dagegen den extensiven jahrelangen Gebrauch der BCG-Impfung in Japans Tbc-Kontrollstrategie für die hohen Indurationen beim THT verantwortlich.

Wang et al. (2002) stellten fest, dass eine Beeinflussung des THT durch die BCG-Impfung in Populationen davon abhängt, welcher BCG-Stamm benutzt wurde. Sie ist ebenfalls vom Zeitpunkt und der Häufigkeit der Impfung sowie dem Zeitraum zwischen Impfung und Test abhängig. Leider konnte dieser Aspekt hier nicht analysiert werden, da die Frage nach dem Impfalter von den Probanden nur sehr unvollständig beantwortet wurde. Insgesamt machten nur 47 Personen Angaben zum Zeitpunkt ihrer Impfung.

Dies macht deutlich, dass der recall bias ein großes Problem in Bezug auf eine Impfung in der frühen Kindheit darstellt. Wenn eine Vakzination nicht erinnert wird, ein Impfausweis fehlt oder keine eindeutigen Impfnarben zu finden sind, kann nicht eindeutig geklärt werden, ob eine Impfung stattgefunden hat.

Nach den Richtlinien des DZK, des CDC und der American Thoracic Society (American Thoracic Society 2000, Schaberg et al. 2004, CDC 2006) sollte bei einem positiven THT eine Chemotherapie durchgeführt werden. Da ein positiver THT jedoch stark von einer vorangegangenen BCG-Impfung beeinflusst wird, sollte das Ergebnis auf jeden Fall vorher mit dem IGRA bestätigt werden. So könnten unnötige Behandlung und Röntgenuntersuchungen vermieden werden. Auch ist zu überlegen, ob die Grenzwerte für einen positiven THT bei Personen mit BCG-Impfung heraufgesetzt werden sollen. Dies würde die Wahrscheinlichkeit der Identifizierung einer wahren Infektion mit LTBI erhöhen (Diel et al. 2006a). Auf der anderen Seite würden dann aufgrund der herabgesetzten Sensitivität des Tests eventuell einige Infektionen nicht erkannt werden.

Einfluss des Geburtslandes auf die Testergebnisse

In dieser Untersuchung stieg die Anzahl der THT-Positiven in der Gruppe der im Ausland Geborenen an. Dagegen führt eine Geburt in Hoch-Inzidenzländern nicht zu einem Anstieg der positiven IGRA-Ergebnisse.

Für den THT5 lag die OR dagegen bei 4,1; rund 44% wiesen ein positives Ergebnis auf. Selbst bei dem höheren Grenzwert THT10 sind noch 37% positiv, die nicht adjustierte OR liegt bei 2,4. Der IGRA findet nur 10% positive unter den im Ausland Geborenen.

Der größte Anteil der im Ausland geborenen Probanden stammt fast ausschließlich aus Hoch-Inzidenzländern. Diese Personen könnten also im Laufe ihres Lebens schon mit MTB oder auch mit NTM in Kontakt gekommen sein.

Bei Diel et al. (2006a) wurden allerdings beide Tests durch das Geburtsland beeinflusst. Die jeweilige OR lag für den THT5 bei 5,4, für den THT10 bei 7,3 und für den IGRA bei 4,7.

Ursache für diese Diskrepanz könnte eine unterschiedliche Aufenthaltsdauer der Probanden in Deutschland sein. Hierzu wurden keine Daten erhoben.

Einfluss eines vorherigen THT auf die Testergebnisse

Die vorliegende Studie fand in vorherigen Tuberkulin-Tests (z. B. im Rahmen von Routineuntersuchungen) einen wichtigen Einflussfaktor auf einen positiven THT. 185 Personen gaben an, im Laufe ihrer Berufstätigkeit schon mindestens einmal einem THT unterzogen worden zu sein.

Stratifiziert man die Testergebnisse nach vorherigen Tuberkulin-Tests, sind in der Gruppe der vorher Getesteten 26,5% (THT5) bzw. 21,6% (THT10) positiv. Wurden die Probanden noch nie vorher getestet, werden von beiden THTs nur noch 16% als positiv diagnostiziert. In der bivariaten Analyse sind die Ergebnisse nicht

signifikant. Werden jedoch in der logistischen Regression mehrere Einflussfaktoren gleichzeitig untersucht, so sind die ORs (3,7 und 4,7) für beide Hauttests erhöht und statistisch signifikant.

Personen, die Risikogruppen angehören, werden regelmäßig nach der Biostoffverordnung oder im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen mit dem THT auf LTBI untersucht. Nach wiederholter Testung fällt die Immunantwort heftiger aus. Dieses so genannte Booster-Phänomen erschwert die Interpretation des THT. Nach 3-4 Tests kommt es häufig zu Konversionen bei Personen, die nicht mit MTB in Kontakt gekommen sind. Nach Sepkowitz (2001) handelt es sich dabei um Boostereffekte. Diese sind häufiger bei BCG-geimpften Personen anzutreffen und fallen in den ersten Stunden nach wiederholtem Testen deutlich höher aus. Übereinstimmend fanden Singh et al. (2001) heraus, dass unter BCG-Geimpften ein Anstieg von 0mm auf mehr als 15mm Induration im THT (was allgemein als frische Tuberkuloseinfektion oder Konversion interpretiert wird) durch einen Boostereffekt ausgelöst sein kann.

Harada et al. (2006) fanden in ihrer Studie unter den BCG-Geimpften durchweg hohe Indurationsdurchmesser von mindestens 10mm bis hin zu 30mm. Sie führen dies auf den intensiven Gebrauch der BCG-Impfung als Mittel der Tbc-Kontrollprogramme zurück. In Japan wird man als Kind geimpft, bei jedem folgenden negativen Test erhält man eine weitere Impfung, so dass viele Japaner mehr als einmal in ihrem Leben geimpft worden sind. Werden dann bei Health Care Workern noch wiederholt Tuberkulin-Tests durchgeführt, kann es zu starken Boosterreaktionen kommen. Nach Menzies (2000) liegt das Maximum des Boostereffektes innerhalb der ersten fünf Wochen nach dem THT, wobei unklar ist, wie lange der Effekt anhält.

Die Ergebnisse des IGRA sind in der bi- und multivariaten Analyse nicht statistisch signifikant. In der Stratifikation zeigen sich nur geringe Unterschiede für den IGRA (8% und 6%). Er wird nicht von vorherigen Tests beeinflusst und Boostereffekte treten nicht auf.

Einfluss des Alters auf die Testergebnisse

Sowohl beim THT als auch beim IGRA ist das höhere Alter ein Einflussfaktor für ein positives Testergebnis. Der IGRA weist dies sogar eindeutiger nach. Das adjustierte OR in der Altersklasse der 46-67-Jährigen beträgt für den IGRA 14,4 und für den THT10 5,8. Alter ist ein bekannter Risikofaktor für eine Tbc-Infektion. Auch die Studie von Kang et al. (2006) identifizierte das Alter als einen Risikofaktor. Pai et al. (2005a, 2006b) kamen bei Untersuchungen unter Beschäftigten im Gesundheitsdienst in Indien ebenso zu dem Ergebnis, dass das

Alter einen Risikofaktor für ein positives Testergebnis sowohl beim THT als auch beim IGRA darstellt. Einen großen Einfluss hat auch die Dauer der Beschäftigung im Gesundheitsdienst. Arbeitet man länger als zehn Jahre steigt das Risiko einer Tbc-Infektion (Pai et al. 2005a und 2006b).

Einfluss der Exposition auf die Testergebnisse

In dieser Studie sollte untersucht werden, wie der IGRA gemessen an der Nähe zur Infektionsquelle ist. Pai et al. (2006a) gehen davon aus, dass der IGRA besser mit dem Grad der Exposition übereinstimmt als der THT. Um dies zu bestätigen, wurde untersucht, wie eng der Kontakt zum Indexfall gewesen ist und wie häufig die Probanden am Arbeitsplatz in Kontakt zu Tbc-Patienten geraten.

In der bivariaten Analyse zeigte sich, dass nur der regelmäßige Arbeitsplatzkontakt beim THT10 signifikant ist. Die OR liegt bei 2,5, $p=0,03$. Beim THT5 und auch beim IGRA haben die Variablen zum Grad der Exposition keinen Einfluss auf ein positives Testergebnis. Die Antworten der vorliegenden Studie zu dieser Fragestellung waren zum Teil zu ungenau. Die Studienpopulation mit einem positiven IGRA war mit nur 18 Personen zu gering, um zu signifikanten Ergebnissen zu kommen.

Ein größerer Teil der nach der Biostoffverordnung routinemäßig untersuchten Probanden hatte keinen intensiven oder engen Kontakt zu Tbc-Patienten. Hier stellt sich die Frage, ob die Untersuchungen nach der Biostoffverordnung gerechtfertigt waren. Allerdings gehören alle Personen zu der Risikogruppe der Beschäftigten im Gesundheitsdienst.

Einfluss der beruflichen Tätigkeit auf die Testergebnisse

Die Analyse zur beruflichen Tätigkeit ergab weder für den THT noch für den IGRA statistisch signifikante Ergebnisse. Es liegt somit kein erhöhtes Risiko für die Berufsgruppen der Ärzte oder Pflegekräfte vor. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Harada et al. (2006) überein. Auch sie fanden keinen Zusammenhang zwischen der beruflichen Tätigkeit und einem positiven IGRA.

Einfluss des Arbeitsplatzes auf die Testergebnisse

Die Tätigkeit auf der Infektionsstation oder Pulmologie wurde als Einflussfaktor für den THT5/THT10 analysiert (OR 2,4 und OR 3,1). Der IGRA erkennt hingegen die Arbeit auf der Aufnahmestation als Risiko/Einflussfaktor (OR 6,1). Warum die Tests unterschiedliche Ergebnisse für den Arbeitsplatzbereich liefern, konnte nicht eindeutig geklärt werden. Das Risiko einer unerkannten Tbc-Infektion ist auf der Aufnahmestation größer. Die Patienten und ihr Krankheitsbild sind zum Zeitpunkt der Aufnahme noch nicht bekannt, Schutzmaßnahmen werden nicht getroffen und

so besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, sich bei einem Tbc-Patienten zu infizieren. Allerdings hätte dann auch der THT positiv sein müssen. Auf der Infektionsstation greifen meistens Kontroll- und Schutzmaßnahmen wie die Isolierung von Tbc-Patienten und das Tragen von Schutzkleidung. Das Personal ist im Umgang mit infektiösen Patienten geschult, so dass die Gefahr der Ansteckung auf diesen Stationen geringer ist.

Der THT hingegen fällt bei vielen Beschäftigten auf diesen Stationen positiv aus. Zum einen kann das an häufigeren Untersuchungen mit entsprechenden Boosterreaktionen liegen. Zum anderen sind mehr Personen auf diesen Stationen BCG-geimpft worden.

Harada et al. (2006) stellten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem Arbeitsplatz und dem IGRA fest. Hier war die Arbeit auf einer Tbc-Station (OR=4,4) wie auch die Arbeit in der Ambulanz einer Tbc-Klinik (OR=3,1) ein Risikofaktor. Baussano et al. (2006) bestätigten dies für die Tätigkeit in einer Infektionsstation, in der Chirurgie und in Labors, allerdings für den THT.

Einen wichtigen Faktor in der Studie von Harada et al (2006) stellt die Dauer der Berufstätigkeit im Gesundheitsdienst dar. Arbeiten die Probanden länger als zehn Jahre im Gesundheitsdienst steigt das Risiko einer LTBI (OR=10,6). Die Dauer der Beschäftigung wurde im Fragebogen zur hier dargestellten Untersuchung nicht erhoben. Wobei diese Variable auch nicht eindeutig ist, da viele Beschäftigte im Gesundheitsdienst ihren Arbeitsplatz innerhalb des Krankenhauses wechseln und daher innerhalb ihrer Beschäftigungszeit unterschiedlich exponiert sein können.

Prävalenz der latenten Tuberkulose

Nach der Definition des CDC (2005) versteht man unter einer LTBI eine positive Reaktion im THT, ohne dass die Personen Krankheitssymptome zeigen oder sich krank fühlen. Die Personen sind definitionsgemäß mit MTB infiziert, haben aber keine aktive Tbc-Erkrankung.

Genauere Zahlen über die Prävalenz der LTBI in der Gruppe der Beschäftigten im Gesundheitsdienst für Deutschland liegen nicht vor, Kralj et al. (1997) schätzten sie jedoch anhand eines positiven THT (Stempeltest) auf 40%. Nach einer aktuellen Untersuchung von Nienhaus et al. (2006) in der KRISTA-Studie liegt sie bei Altenpflegekräften bei 25% (ebenfalls 90% der Tests mit dem Stempeltest). In der vorliegenden Studie lag der Anteil der positiven Testergebnisse für den THT5 bei 24%, für den THT10 bei 20% und für den IGRA lediglich bei 8%.

Diel et al. (2006a) kamen zu fast identischen Ergebnissen. Im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen in Deutschland waren 10% der Untersuchten im IGRA positiv, für den THT5 waren es 44,3% und für den THT10 20,7%.

Harada et al. (2006) identifizierten unter den Beschäftigten im Gesundheitsdienst in Japan 9,9% mit dem IGRA als positiv. Allerdings fanden sie in 93% der THT eine Induration von mindestens 10mm.

Hier ist zu berücksichtigen, dass in der Studienpopulation von Harada et al. (2006) fast 95%, bei Diel et al. (2006a) 50% und in der vorliegenden Studie 37% BCG-geimpft waren. Dies verdeutlicht ein weiteres Mal den Einfluss einer vorangegangenen Impfung auf den Hauttest. Geht man davon aus, dass der IGRA spezifischer als der THT ist und nicht durch eine BCG-Impfung oder durch NTB beeinflusst wird, dann liegt die Prävalenz der LTBI im Gesundheitsdienst deutlich niedriger als bisher angenommen. Die Ergebnisse des Hauttests überschätzen also die Prävalenz der LTBI.

Diskonkordanz zwischen Blut- und Hauttest

Ein Problem vieler Studien zur Evaluation des neuen IGRA sind die ungeklärten Fragen über die unterschiedlichen Testergebnisse der beiden Testverfahren.

In der vorliegenden Studie lag in 16,2% der Fälle ein positiver THT vor, ohne dass dies im IGRA bestätigt wurde. Diese Diskonkordanz konnte durch vorherige BCG-Impfungen oder Tuberkulin-Tests erklärt werden. Das zeigt die weitere Analyse der Daten. 83,2% der Probanden mit dieser Diskonkordanz (THT+/IGRA-) waren entweder BCG-geimpft oder es wurde im Laufe ihres Lebens schon einmal ein THT durchgeführt.

Dies wurde auch in anderen Studien bestätigt (Pai et al. 2005a, Kang et al. 2005, Ewert et al. 2003). Pai et al. (2005) fanden bei 11% der untersuchten Health Care Worker in Indien ebenfalls einen negativen IGRA jedoch auch Indurationen von über 15mm im THT. Diese Diskonkordanz kann zum einen über falsch-positive Ergebnisse im Hauttest erklärt werden, oder aber der IGRA besitzt eine geringere Sensitivität und erkennt möglicherweise nur einen Teil der Personen mit LTBI (Pai et al. 2006b). Diel et al. (2006a) finden hierfür jedoch keinen Beleg, da in ihrer Untersuchung der IGRA in 97,6% der Fälle einen negativen THT bestätigt. In der vorliegenden Arbeit lag die Übereinstimmung der negativen Testergebnisse mit 95,7% (179/187) ähnlich hoch.

Eine andere Erklärung könnte die Kreuzreaktion auf NTM sein. Studien belegen die Reaktion des THT mit Indurationen bis zu 15mm in Niedrig-Inzidenzländern (Diel et al. 2006a, Von Reyn et al. 2001). In der hier vorgestellten Studie waren elf

Personen im THT positiv, im IGRA negativ, aber nicht BCG-geimpft (Tab. 9). Diese könnten mit falsch-positiven Reaktionen auf NTM erklärt werden.

Daneben gab es in dieser Untersuchung in 3,4% der Fälle eine gegenteilige Diskonkordanz mit positivem IGRA und negativem THT (Tab. 8). Diese Studie fand, wie auch vorangegangene Untersuchungen keine Erklärung für dieses Phänomen (Pai et al. 2005a, Hill et al. 2004, Shams et al. 2005).

Übereinstimmung zwischen Blut- und Hauttest

In dieser Studie betrug die Übereinstimmung der Tests in der gesamten Studienpopulation je nach angenommenem Grenzwert für den THT zwischen 77,5% (THT5) und 80,5% (THT10). Wie zu erwarten war, steigt die Übereinstimmung mit der Höhe der Grenzwerte. Die meisten Studien, die zur Evaluation des Bluttests durchgeführt worden sind, finden ebenfalls eine befriedigende bis gute Übereinstimmung von 60-80% (Pai et al. 2005b).

Berechnet man den Kappa-Wert, so liegt er bei 0,20 bzw. 0,22 beim THT5 und THT10. Setzt man den Grenzwert höher (15mm), so steigt zwar die Übereinstimmung beider Tests auf 89,4%, der Kappa sinkt jedoch ab ($k=0,09$).

Stratifiziert man nach vorausgegangener BCG-Impfung so steigt der Kappa in der Gruppe der nicht geimpften Probanden auf $k=0,40$ an und zeigt eine befriedigende Übereinstimmung. Betrachtet man hingegen die Gruppe der geimpften Personen, so findet sich keine Übereinstimmung ($k=0,05-0,07$).

Diese Ergebnisse zeigen nochmals, dass die BCG-Impfung einen erheblichen Einfluss auf das THT-Ergebnis und somit auch auf die Übereinstimmung der beiden Testergebnisse besitzt.

Diel et al. (2006a) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Auch sie fanden eine schlechte Übereinstimmung zwischen dem THT und dem IGRA unter BCG-geimpften Probanden ($k=0,08$). Wurden nur die nicht Geimpften betrachtet, stieg auch in ihrer Studie der Kappa auf 0,68 an. Dagegen fanden Pai et al. (2005a) unter Health Care Workern in Indien sogar eine Übereinstimmung von 81% ($k=0,61$). Dies ist wie bereits erläutert auf den höheren positiven prädiktiven Wert des THT in Hochinzidenz-Ländern zurück zu führen. In Indien werden überwiegend Säuglinge immunisiert, so dass ein Testergebnis weniger durch später durchgeführte Impfauffrischungen beeinflusst wird.

Korrelationen zwischen IGRA und THT

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten bestätigt die bisherigen Ergebnisse. Der IGRA korreliert lediglich mit dem THT, nicht aber mit der BCG-Impfung, dem Geburtsland oder mit Tbc in der familiären Vorgeschichte. Beim THT hingegen

fand sich eine Korrelation zur BCG-Impfung, zum Geburtsland und auch zur familiären Tbc-Vorgeschichte.

Betrachtet man die Korrelationen der beiden Testverfahren in der nach BCG-Impfung stratifizierten Studienpopulation, zeigt sich auch hier, dass die Korrelation zwischen IGRA und THT in der Gruppe der nicht Geimpften höher ist. Damit fanden sich gleiche Ergebnisse wie bei der Berechnung der Kappa-Werte, die im vorigen Abschnitt ausführlich diskutiert wurden.

Schlussfolgerung

Die Studie bestätigte - wie auch andere internationale Studien - die Annahme, dass der IGRA nicht durch eine BCG-Impfung, vorherige Tuberkulin-Tests oder Umweltmycobakterien beeinflusst wird. Er produziert weniger falsch-positive Ergebnisse als der THT. Der neue IGRA ist der spezifischere Test. In einer Population, in der viele Menschen BCG-geimpft sind, ist der IGRA dem THT vorzuziehen. Um in diesem Fall unnötige weitere Tests oder Röntgenuntersuchungen zu sparen, sollte bei BCG Geimpften der IGRA als Standardtest eingesetzt werden.

Sind Personen nicht BCG-geimpft oder ist ihr Impfstatus nicht bekannt, kann weiterhin der THT verwendet werden. Allerdings sollte bei einem positiven Ergebnis in jedem Fall vor Röntgenuntersuchungen oder der empfohlenen Chemotherapie der IGRA zur Bestätigung des positiven Ergebnisses durchgeführt werden. Bei Personen, die in vorherigen Tuberkulin-Tests positiv getestet wurden oder die im Ausland geboren sind, sollte der IGRA verwendet werden.

Boosterreaktionen, die gerade unter den häufig Getesteten im Gesundheitsdienst auftreten können, und Starkreaktionen werden durch den IGRA vermieden. Viele Beschäftigte verweigern die erneute Testung mit dem THT aus diesen Gründen. Der IGRA weist viele Vorteile für die Routineuntersuchungen im Bereich des Gesundheitsdienstes auf. Die Beschäftigten müssen sich nur einmal beim Betriebsarzt vorstellen, die zweite Konsultation zum Ablesen des Tests entfällt und die Schwierigkeiten beim Anlegen, Ablesen und Interpretieren des Testergebnisses werden vermieden. Demzufolge sehen Pai et al. (2006b) Im IGRA eine geeignetes Instrument zum serial testing von Health Care Workern.

Da der IGRA das wesentlich kostenintensivere Testverfahren ist, wird vermutlich häufiger der THT verwendet. Berücksichtigt man aber die Kosten für weitere Tests, Röntgenuntersuchungen und eventuell nicht gerechtfertigte Chemotherapien kommen Diel et al. (2006b) zu einer Kostenersparnis des IGRA je nach Screening-Methode von 33-43%.

Ob sich der IGRA als bessere Alternative für die Routineuntersuchungen herausstellt, muss jedoch noch durch weitere Langzeitstudien geklärt werden. Die Studie von Pai et al. 2006b) stellt erst den Anfang dar. Auf jeden Fall scheint der IGRA eine viel versprechende Alternative darzustellen.

5.1 Limitationen und Ausblick

Eine Einschränkung in der Studie stellt sicherlich der relativ geringe Umfang der Stichprobe dar. Insbesondere die Fallzahl der im IGRA positiv Getesteten betrug nur 18 Personen. Das könnte der Grund dafür sein, dass in dieser Untersuchung die bessere Sensitivität des IGRA gemessen an der Nähe zur Infektionsquelle nicht nachgewiesen werden konnte.

Eine weitere Limitation ist die fehlende Kontrollgruppe mit Personen ohne erhöhtes Risiko einer Tbc-Infektion. Es wurden nur Probanden untersucht, die einer Risikogruppe angehören.

Das Design der Querschnittsstudie ist in seiner Aussagekraft limitiert. Kausale Zusammenhänge zwischen Einfluss- bzw. Risikofaktoren und positivem Testergebnis können nicht nachgewiesen werden.

Da anzunehmen ist, dass der IGRA bald zum Standardtest zur Diagnose einer LTBI wird, sind Prospektive Kohortenstudien zum Thema Konversionen notwendig, um Fragen zu Grenzwerten und Reproduzierbarkeit des IGRA zu klären. Für den Einsatz zu Routineuntersuchungen muss geklärt werden, ab welchem Grenzwert eine Konversion vorliegt und wie sich der IGRA nach der Behandlung einer LTBI verhält.

Die wenigen zu dieser Fragestellung vorliegenden Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. So sinkt bei Pai et al. (2006c) die Immunantwort auf den IGRA nach einer Behandlung weniger stark ab als bei Untersuchungen in Japan. Diesbezüglich muss in Zukunft der Unterschied zwischen Hoch- und Niedrig-Inzidenzländern berücksichtigt werden.

Auch die Hypothese, dass ein positiver IGRA ein besserer Indikator für die spätere Entwicklung einer aktiven Tbc ist, bedarf noch der Bestätigung (Pai et al. 2006a).

In weiteren Studien sollten die Diskonkordanzen erforscht werden. Gründe für die diskonkordanten Ergebnisse konnten bisher nur für die IGRA-negativen, aber THT-positiven Ergebnisse durch eine BCG-Impfung und in der vorliegenden Studie auch noch durch eine vorherige Tuberkulin-Testung erklärt werden.

Es ist aber zu erwarten, dass der IGRA zumindest in den Industrieländern mit niedriger Tbc-Inzidenz den 100 Jahre alten THT ablösen wird. Für die Entwicklungsländer sieht es etwas anders aus. Hier wird der THT auch weiterhin

seine Anwendung finden. Aufgrund der besseren prädiktiven Werte in Populationen mit hoher Prävalenz sind die Testergebnisse besser. Studien zeigten, dass der THT dort nicht von einer BCG-Impfung beeinflusst wird und die Testergebnisse beider Tests gut übereinstimmen. Auch aufgrund fehlender Infrastruktur und finanzieller Mittel wird der THT dort weiterhin eine große Rolle in der Diagnostik einer LTBI spielen.

6 Literatur

- American Thoracic Society.** Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *T. Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 2):S221-S247.
- Andersen P,** Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000; 356 (9235), 1099-1104.
- Baussano I,** Bugiani M, Carosso A, Mairano D, Barocelli AP, Tagna M, Cascio V, Piccioni P, Arosa W. Risk of tuberculin conversion among health care workers and the adoption of preventive measures. *Occup Environ Med* 2006.
- Diel R,** Nienhaus A, Lange C, Meywald-Walter K, Forssbohm M, Schaberg T. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res* 2006a; 7:77.
- Diel R,** Nienhaus A, Lange C, Schaberg T. Cost optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J* 2006b; 28(1):35-44.
- Ferlinz R.** [Guidelines for environmental contact tracing in tuberculosis. German Central Committee for control of tuberculosis]. *Gesundheitswesen* 1996; 58(12):657-665.
- Gordis L.** Epidemiologie. Marburg: Verlag im Kilian, 2001.
- Harada N,** Nakajima Y, Higuchi K, Sekiya Y, Rothel J, Mori T. Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-gamma and Mantoux testing among Japanese healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(5):442-448.
- Hauer B,** Loddenkemper R, Detjen A, Forßbohm M, Haas W, Loytved G, Magdorf K, Mauch H, Nienhaus A, Rieder HL, Sagebiel D, Schaberg T. Interferon-gamma-Assays - Description and assessment of a new tool in the diagnosis of tuberculosis. *Pneumologie* 2006; 60: 29-44.
- Harms V.** Biomathematik, Statistik und Dokumentation. Kiel: 6. Auflage Harms Verlag, 1992.
- Hill PC,** Brookes RH, Fox A Fielding K, Jeffries DJ, Jackson-Sillah D, Lugos MD, Owiafe PK, Donkor SA, Hammond AS, Out JK, Corrah T, Adegbola RA,

McAdam KP. 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.* 2004; 38 (7), 966-973.

Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1989.

Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, Yim MD. 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* 2005; 293(22):2756-2761.

Kralj N, Hofmann F. Current aspects of screening for tuberculosis in occupational medicine. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2005; 40:606-609.

Lange C, Schaberg T, Diel R, Greinert U. Current concepts in the diagnosis of tuberculosis. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2006; 131:341-347.

Lungenliga Schweiz. Erkennung der Tuberkuloseinfektionen mittels Bluttest (Interferon-gamma). *Bulletin* 45. 2005.

Mahairas GG, Sabo PJ, Hickert MJ, Singh DC, Stover CK. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J. Bacteriol.* 1996; 178 (5), 1274-1282.

Mahomed H, Hughes EJ, Hawkrigde T, Minnies D, Simon E, Little F, Hanekom WA, Geiter L, Hussey GD. Comparison of Mantoux skin test with the three generations of whole blood IFN- γ assay for tuberculosis infection. *Int.J. Tuberc. Lung Dis.* 2006; 10 (3), 310-316.

Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-15):49-55.

Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guerin vaccination tell us? *Clin Infect Dis* 2000; 31 Suppl 3:S71-S74.

Nahid P, Pai M, Hopewell PC. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3, 149-162.

- Nienhaus A**, Dulon M, Soyka M: V49 Ergebnisse betriebsärztlicher Untersuchungen bei Beschäftigten in der Altenpflege. 46. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Hannover. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 2006; 41 (3): 126
- Pai M**, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4(12):761-776.
- Pai M**, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiratta DK, Narang P, Daley CL, Granich RM, Mazurek GH, Reingold AL, Riley LW, Colford JM. Mycobacterium tuberculosis infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. *JAMA* 2005a; 293(22):2746-2755.
- Pai M**. Alternatives to the tuberculin skin test: interferon-gamma assays in the diagnosis of mycobacterium tuberculosis infection. *Indian J Med Microbiol* 2005b; 23(3):151-158.
- Pai M**, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2006a; 6(3):413-422.
- Pai M**, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, Reingold AL, Colford JM, Riley LW, Menzies D. Serial Testing of Health Care Workers for Tuberculosis using Interferon- γ Assay. *Am J Respir Crit Care Med* 2006b; 174(3):149-55.
- Pai M**, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Dheda K, Kalantri S. Persistently elevated T cell interferon-gamma responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report. *J Occup Med Toxicol* 2006c; 1:7.
- Robert Koch Institut** . Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten
Impfpräventable Krankheiten in Deutschland bis zum Jahr 2000.
Epidemiologisches Bulletin 2002, 7 56-57.
- Robert Koch Institut**. Tuberkulosebekämpfung Hand in Hand: Patienten - Ärzte -
Pfleger - Laboratorien - Öffentlicher Gesundheitsdienst.
Epidemiologisches Bulletin 2005;(11):89.

-
- Robert Koch Institut.** Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2004a. Berlin, 2006.
- Robert Koch Institut.** Tuberkulose - weltweites Handeln erforderlich! Epidemiologisches Bulletin 2006b;(11):83-90.
- Rothman KJ.** Modern Epidemiology. Boston/Toronto:Little, Brown and Company, 1986.
- Rothman KJ.** Epidemiology an Introduction. New York, Oxford University Press, 2002.
- Schaberg T,** Hauer B, Haas WH, Hohlfeld J, Kropp R, Loddenkemper R et al. [Latent tuberculosis infection: recommendations for preventive therapy in adults in Germany]. *Pneumologie* 2004; 58(4):255-270.
- Schaberg T,** Forßboom M, Hauer B, Kirsten D, Kropp R, Loddenkemper R, Magdorf K, Rieder H, Sagebiel D, Urbanczik R. Richtlinien zur medikamentösen Behandlung der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie* 2001; 55:494-511.
- Sagebiel D,** Hauer B, Loddenkemper R. Die Bedeutung der Tuberkulose – Aktuelle Trends und Entwicklungen In Nienhaus A, Brandenburg S, Teschler H (Hrsg.): Tuberkulose als Berufskrankheit Ein Leitfaden zur Begutachtung. Landsberg Ecomed verlagsgesellschaft 2003.
- Sepkowitz KA.** Tuberculosis control in the 21st century. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(2):259-262.
- Shams H,** Weis SE, Klucar P et al. Enzym-linked immunospot and tuberculin skin testing to detect latent tuberculosis infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172
- Singh D,** Sutton C, Woodcock A. Repeat tuberculin testing in BCG-vaccinated subjects in the United Kingdom. The booster effect varies with the time of reading. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(6):962-964.
- Soysal A,** Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, Efe S, Staveley I, Ewer K, Lalvani A et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 2005; 366(9495):1443-1451.

Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006; 367(9517):1173-1180.

Von Reyn, Horsburgh CR, Olivier KN, Barnes PF, Waddell R, Warren C, Tvaroha S, Jaeger As, Lein AD, Alexander LN, Weber DJ, Tosteson AN. Skin test reactions to Mycobacterium tuberculosis purified protein derivate and Mycobacterium avium sensitin among health care worker and medical students in United States. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 1122-1128.

Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002; 57; 804-809.

Wille A, Krämer A. Methoden und Konzepte der Infektionsepidemiologie In Krämer A, Reintjes R. (Hrsg). *Infektionsepidemiologie Methoden, Surveillance. Mathematische Modelle Global Public Health*. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2003.

WHO. Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing. WHO Report 2005, Geneva, Switzerland. 2005; 1-247.

Websites:

Cellestis (Carnegie Victoria, Australien) 2006. <http://www.cellestis.com>

Euro TB (CESES/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Report on tuberculosis cases in 1996. September 1998. <http://www.eurotb.org/rapports/1996/report96.htm>

National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 33. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE, London, UK (2006). <http://www.nice.org.uk>

Oxford Immunotec Limited (Abingdon, Oxfordshire, UK) 2006. http://www.oxfordimmunotec.com/products_services/howtbworks.html

US Center for Disease Control and Prevention. Guidelines on Quantiferon®-TB GOLD 2005. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5415a4htm>.

US Center for Disease Control and Prevention. TB Elimination: The Difference between Latent TB Infection and Active TB Disease. Document # 250101. 2005b, 1-2.<http://www.cdc.gov/tb>

US Center for Disease Control and Prevention. TB Elimination: Treatment of Latent Tuberculosis Infection (LTBI). 2006a; 1-2.<http://www.cdc.gov/tb>

US Center for Disease Control and Prevention. TB Elimination: Tuberculin Skin Test. 2006b; 1-2. <http://www.cdc.gov/tb>

Statens serum Institute (2006). <http://www.sski.de>

Stop TB Partnership, WHO.The Global Plan to Stop TB 2006-2015. WHO 2006, Geneva, Switzerland. <http://www.stopb.org>

Verordnung über die Sicherheit und Gesundheitsschutz mit biologischen Arbeitsstoffen Biostoffverordnung. Bundesgesetzblatt 2004. <http://bundesrecht.juris.de/biostoffv/BJNR005010999.html>

Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG) § 26; zuletzt geändert November 2005. <http://www.gesetze-xxl.de/gesetze/ifsg/ifsg.htm>

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Durchführung des THT mit Injektion des Tuberkulin (PPD RT23) an der Volarseite eines Unterarms und ein Beispiel für eine Starkreaktion auf das Tuberkulin	21
Abbildung 2: Absolute und relative Anzahl der Probanden klassifiziert nach Altersgruppen	27
Abbildung 3: Relative Häufigkeiten eingeteilt nach Berufsgruppen	28
Abbildung 4: Relative Häufigkeiten der positiven Testergebnisse unterteilt nach den verschiedenen Testverfahren	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilungsmuster des THT unter den ausgeschlossenen und den Studienteilnehmern	26
Tabelle 2: Deskription der Studienpopulation (n=235)	29
Tabelle 3: Ergebnisse der bivariaten Analyse für den pos. THT5	32
Tabelle 4: Ergebnisse der bivariaten Analyse für den pos. THT10	34
Tabelle 5: Ergebnisse der bivariaten Analyse für den IGRA	36
Tabelle 6: Übereinstimmung, Korrelation und Kappa-Koeffizient zwischen dem IGRA und dem THT mit unterschiedlichen Cut-Points von >5mm, ≥10mm und >15mm (n=235)	39
Tabelle 7: Ergebnisse der Logistischen Regression für den THT mit unterschiedlichen Cut-Points und dem IGRA	40
Tabelle 8: Absolute und relative Häufigkeiten für konkordante und diskordante Paare in Abhängigkeit vom Untersuchungsverfahren.	41
Tabelle 9: Erklärung der Diskonkordanz durch BCG-Impfung und vorherigen THT	41
Tabelle 10: Korrelationen zwischen den unterschiedlichen Testverfahren (IGRA, THT5 und THT10) und den untersuchten Einflussfaktoren nach Spearman	66

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtliche oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommenen Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 20.10.2006

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Abteilung GPR der Berufgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege Frau Dr. Dulon, Kathrin Kromark und Dana Piepkorn bedanken.


Mein besonderer Dank gilt auch:

Herrn Prof. Dr. Reintjes und Herrn Dr. Nienhaus für ihre freundliche und motivierende Betreuung.

Nicole Peterberns und Thorsten Zielberg für die moralische Unterstützung.

Anhang

Anlage 1 Fragebogen zur Dateneingabe



bGw
Berufsgenossenschaft
für Gesundheitsdienst
und Wohlfahrtspflege

Tuberkulose Vergleich THT - Bluttest: 1. Erhebung

PROBAND/IN ID-Nummer: Bogen ausgefüllt am:

Tag Monat Jahr

A 1 Geburtsdatum: Weiblich Männlich

A 2 Geburtsland: _____ Nationalität: _____

ANAMNESE:

A 3 Tbc in der eigenen Vorgeschichte Nein

Ja, und zwar im Jahr

Bemerkung: _____

A 4 Tbc in der Familie/Verwandschaft/bei Freunden Nein

Ja, und zwar im Jahr Wer? _____

Ja, und zwar im Jahr Wer? _____

Bemerkung: _____

A 5 BCG-Impfung Nein

Ja Wann? _____ Nein

falls ja, dokumentiert im Impfpass Ja anamnestisch

falls nur anamnestisch: Impfnarben? Ja Nein

A 6 Vorherige Umgebungsuntersuchung

Ja, und zwar im Jahr Nein

A 7 Vorheriges Tuberkulinhaut-Test (THT) Nein

Ja, und zwar: Stempeltest MM-Test

Datum: _____ positiv negativ Induration: mm

eigene Untersuchung: Gesundheitsamt

anderer Betriebsarzt: Sonstige welche? _____

Fragebogen

JETZIGE UNTERSUCHUNG

A 8 Derzeitige Tätigkeit der Probandin/des Probanden

Pflegekraft Arzt/Ärztin Sonstige, und zwar

A 9 Derzeit eingesetzt auf Station

Aufnahme Infektionsstation Pulmologie
 Sonstige, und zwar

A10 Anlass der Untersuchung

Biostoffverordnung:
 Umgebungsuntersuchung Auslöser: Tbc-Fall sputum positiv kulturell positiv

A11 Art und Dauer des Kontaktes

regelmäßiger Arbeitsplatzkontakt Ja Nein
 mindestens 40 h Kontakt zum Indexfall Ja Nein
 intensive Exposition Ja Nein

A12 Tuberkulin-Hauttest - Größe der Induration

mm _____ Datum der Testung:
 Datum der Ablesung:

A13 Blut-Test

positiv negativ INF: _____ IU/ml

A14 Röntgenthorax

veranlasst nicht veranlasst kontraindiziert, weil _____
 verweigert

suspekter Befund: Ja Nein

wenn ja, welcher:

Anlage 2 Erläuterungen zum Fragebogen

Dieses Formular ist für die **1. Erhebung** konzipiert.

Die Identifikationsnummer setzt sich zusammen aus der Abkürzung der teilnehmenden Einrichtung und der fortlaufenden Nummer des Probanden, z. B. Klinik Großhansdorf (G H)

G	H	0	0	1
---	---	---	---	---

Teilnehmer Nr. 001

Die fortlaufenden Nummern werden von den Betriebsärzten vergeben. Die Betriebsärzte führen eine Liste, mit den ID-Nummern und den Namen der Probanden zu den Erhebungsbögen, damit eine spätere Zuordnung gewährleistet ist.

Anmerkung	
A 1	
A 2	Da <i>Geburtsland</i> und <i>Nationalität</i> unterschiedlich sein können, bitte beide Informationen in das Formular eintragen.
A 3	
A 4	
A 5	
A 6	
A 7	Als Starkreaktion wird eine Induration von mehr als 15 mm bzw. eine Ulzeration eingeschätzt. Bei vorheriger Starkreaktion wird kein erneuter THT durchgeführt. Notieren Sie die Starkreaktion im Klartext bei A 7
A 8	Pflegeschüler, Praktikanten und sonstige Auszubildende bitte unter Sonstige eintragen.
A 9	
A 10	
A 11	<i>regelmäßiger Arbeitsplatzkontakt</i> : Darunter soll verstanden werden: Täglicher, mindestens halbschichtiger Kontakt mit an Tuberkulose erkrankten Patienten oder Kollegen. <i>mindestens 40h Kontakt zum Indexfall</i> : Personen, die mit einem Tuberkulose-Erkrankten einen Kontakt von mindestens 40-100 h binnen 3

	<p>Monaten vor Diagnosestellung oder während der infektiösen Periode hatten.</p> <p><i>Intensive Exposition:</i> Hierunter fällt eine intensive respiratorische Exposition (auch einmalig) gegenüber sputum-positiven Indexfällen. Bei folgenden Tätigkeiten wird eine intensive Exposition unterstellt: Intubation, Bronchoskopie, Absaugen von Nasen-Rachen-Raum, direkte Pflege am Patienten (Waschen, Lagern, Füttern). Beispiel: Eine Reinigungskraft im Krankenzimmer eines offenen Tuberkulose-Patienten gilt nicht grundsätzlich als intensiv exponiert, es sei denn, sie war einem direktem Hustenstoß/Niesen des Patienten ausgesetzt.</p>
A 12	<p>Gemessen wird der Durchmesser der Induration (Verhärtung), nicht das Ausmaß der Rötung.</p> <p>Kontraindikationen für den THT sind: Starkreaktionen, Impfung in den letzten drei Wochen, akuter grippaler Infekt. In diesen Fällen wird, falls ein vorheriger THT vorliegt, nur der Bluttest durchgeführt.</p>
A 13	
A 14	<p>Eine Röntgenthorax-Untersuchung gilt als <i>verweigert</i>, wenn der/die Beschäftigte eine solche Untersuchung ausdrücklich ablehnt.</p> <p><i>Kontraindiziert</i> erscheint eine Röntgenthorax-Untersuchung dann, wenn beispielsweise eine Schwangerschaft vorliegt und die Exposition gegenüber der Strahlenbelastung im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Abwägung als nicht sinnvoll erscheint.</p>

Anlage 3 Posterveröffentlichung dieser Studie bei der 1. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Epidemiologie, Greifswald 21.-23.9.2006

BGW • Pappelallee 35/37 • 22089 Hamburg • www.bgw-online.de

Evaluation des Tbc-Bluttests in der betrieblichen Praxis

Schablon A¹, Diel R² und Nienhaus A¹

¹Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Hamburg

²Institut für Medizinische Soziologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Einleitung: Frühe Fallfindung und Chemotherapie der latenten Tuberkulose (LTBI) sind Kernstücke der Tuberkulose-Präventionsstrategie. Bislang stand nur der Tuberkulin-Hauttest (THT) für die Diagnostik der LTBI zur Verfügung. Neuerdings gibt es den Bluttest, der die Interferon-Gamma-Freisetzung der T-Zellen misst, die zuvor mit mycobakteriellen Antigenen stimuliert wurden. Bei vergleichbarer Sensitivität ist er spezifischer als der THT (Hauer et al. 2006). Bisher wurde der Bluttest in der betriebsärztlichen Praxis noch nicht evaluiert.

Methode: Die Studie umfasst Beschäftigte aus drei Krankenhäusern. Im Rahmen der Vorsorge- oder Umgebungsuntersuchungen wurden ein THT mit dem RT23 und ein Interferon-Gamma Bluttest (QFT-Gold in Tube Cellestis) simultan durchgeführt. Die Studienpopulation umfasst 235 Probanden.

Ergebnisse: Je nach Definition eines positiven THT liegt die Prävalenz für LTBI bei 24% (THT > 5mm), 20% (THT ≥ 10mm) und bei 8% (Bluttest). Eine BCG-Impfung bestand bei 37%. Von ihnen waren 39% positiv im THT > 5mm. Bei einem THT ≥ 10mm waren es 33%, lediglich 3% waren im Bluttest positiv. Risikofaktoren für einen positiven Bluttest in der multivariaten Analyse sind die Variablen „höheres Alter“ und die „Aufnahmestation“. Risikofaktoren eines positiven THT sind: Geburt im Ausland, BCG-Impfung, höheres Alter, die Infektionsstation, vorheriger THT und Tbc in der Familie (Tab. 1). Die Übereinstimmung der Tests bei nicht BCG-Geimpften ist befriedigend (Kappa K=0,4) (Tab. 2).

Diskussion: Der Bluttest produziert im Vergleich zum THT weniger falsch positive Testergebnisse. Er ist insbesondere bei BCG-Geimpften die bessere Untersuchungsmethode. Boostereffekte durch wiederholtes Testen werden vermieden. Röntgenaufnahmen zur Abklärung einer LTBI sind seltener notwendig. Die Durchführung einer Chemotherapie sollte erst nach Bestätigung eines positiven THT mit dem Bluttest erfolgen. Die Prävalenz der LTBI war in unserer Population deutlich geringer (8%) als bisher angenommen (40% in Kralj et al. 1997). Warum der Bluttest die Aufnahmestation, der THT hingegen die Infektionsstation als Risikofaktor erkennt, bleibt unklar. Die Verwendung des Bluttests in der betriebsärztlichen Praxis wird empfohlen, sollte aber weiter evaluiert werden.

Variablen im Modell	Anzahl	THT >5mm (n=67) OR 95% CI	THT ≥10mm (n=48) OR 95% CI	Bluttest pos. (n=18) OR 95% CI
BCG-Impfung				
- Nein	147	1,0	1,0	1,0
- Ja	88	3,2 (1,6-6,4)	2,4 (0,98-6,0)	0,3 (0,1-1,1)
Geschlecht				
- Weiblich	189	1,0	1,0	1,0
- Männlich	46	1,1 (0,5-2,8)	2,0 (0,7-6,2)	1,4 (0,4-5,4)
Alter				
- Bis 35 Jahre	79	1,0	1,0	1,0
- Bis 45 Jahre	85	1,2 (0,5-2,9)	1,4 (0,4-5,0)	4,6 (0,5-43,4)
- Bis 67 Jahre	47	2,3 (0,9-5,5)	5,8 (1,8-19,3)	14,4 (1,7-121,7)
Geburtsland				
- Deutschland	164	1,0	1,0	1,0
- Ausland	71	4,7 (2,3-9,8)	2,5 (0,99-5,96)	1,6 (0,5-4,9)
Arbeitsplatz				
- Sonstige	131	1,0	1,0	1,0
- Aufnahme	16	1,2 (0,3-4,4)	1,7 (0,4-7,8)	6,1 (1,4-26,1)
- Infektionsstation/ Pulmologie	88	2,4 (1,1-4,9)	3,1 (1,2-8,2)	1,1 (0,3-3,6)
Vorheriger Tuberkulintest				
- Nein	50	1,0	1,0	1,0
- Ja	185	3,4 (1,2-9,1)	4,4 (1,0-18,7)	1,1 (0,3-4,6)
Tbc in der Familie				
- Nein	217	1,0	1,0	1,0
- Ja	18	3,7 (1,2-11,7)	4,7 (1,4-15,8)	3,9 (0,8-19,4)

Tab. 1: Adjustierte ODDS-Ratios (OR) für den THT mit unterschiedlichen Cutpoints und den Bluttest (n=235)

		THT >5mm	THT ≥10mm
BCG-Impfung	n=88		
Übereinstimmung in %		62,5	68,2
Korrelation		0,11	0,14
Kappa		0,05	0,07
keine BCG-Impfung	n=147		
Übereinstimmung in %		86,4	87,7
Korrelation		0,41	0,41
Kappa		0,40	0,40
Gesamt	n=235		
Übereinstimmung in %		77,5	80,5
Korrelation		0,25	0,25
Kappa		0,20	0,22

Tab. 2: Übereinstimmung, Korrelation und Kappa-Koeffizient zwischen dem Bluttest und dem THT mit unterschiedlichen Cutpoints von >5mm, ≥10mm (n=235)

Literatur:

Kralj N., Hofmann F. und M. Michaelis: Zur Methodik der Tuberkulosefrüherkennung bei arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen im Gesundheitswesen. Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin 1997; 32:50-54
Hauer B., Lodenkemper R., Detjen A. et al. Interferon-Gamma-Test in der Tuberkulose-Diagnostik – Aktueller Stand. Pneumologie 2006,60: 29-44, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart

Anlage 4 Tabelle 10

Tabelle 10 Korrelationen zwischen den unterschiedlichen Testverfahren (IGRA, THT5 und THT10) und den untersuchten Einflussfaktoren nach Spearman

Spearman-Rho		IGRA	THT5	THT10
IGRA	Korrelationskoeffizient	1,000	,248(**)	,251(**)
	Signifikanz (2-seitig)	.	,000	,000
	n	235	235	235
Vorherige BCG-Impfung	Korrelationskoeffizient	,124	-,260(**)	-,240(**)
	Signifikanz (2-seitig)	,058	,000	,000
	n	235	235	235
Geburtsland	Korrelationskoeffizient	-,054	-,298(**)	-,264(**)
	Signifikanz (2-seitig)	,406	,000	,000
	n	235	235	235
Tbc in der Familie	Korrelationskoeffizient	-,098	-,210(**)	-,211(**)
	Signifikanz (2-seitig)	,136	,001	,001
	n	235	235	235
THT5	Korrelationskoeffizient	,248(**)	1,000	,895(**)
	Signifikanz (2-seitig)	,000	.	,000
	n	235	235	235
THT10	Korrelationskoeffizient	,251(**)	,895(**)	1,000
	Signifikanz (2-seitig)	,000	,000	.
	n	235	235	235
regelmäßiger Arbeitsplatzkontakt	Korrelationskoeffizient	-,041	,056	,126
	Signifikanz (2-seitig)	,533	,394	,054
	n	235	235	235
Kontakt	Korrelationskoeffizient	,053	-,071	-,104
	Signifikanz (2-seitig)	,419	,276	,112
	n	235	235	235

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).