

T-SPOT[®] TB

Schützen Sie Ihre Patienten wirksam
vor einer TB -Reaktivierung beim
Einsatz von Biologika



Der T-SPOT.TB -Test bietet einen wirksamen Schutz für Patienten

Der T-SPOT.TB-Test verwendet die ELISPOT-Technologie und eignet sich somit ideal für immunsupprimierte Patienten sowie für Patienten vor der Aufnahme einer Anti-TNF-Therapie. Dies gilt insbesondere dann wenn mit Kortikosteroiden behandelt wird. Der Test bewahrt auch in diesen Gruppen seine Qualität. Die Ergebnisse anderer LTBI-Tests hingegen können hier beeinträchtigt werden und eine höhere Variation sowie eine geringere Empfindlichkeit aufweisen.

ELISPOT
Design

perfekt geeignet für

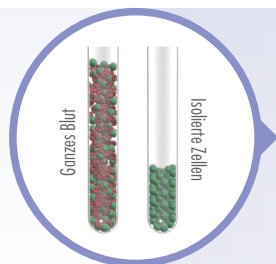
immunge-
schwächte
Patienten

Von Anfang an zuverlässig

Für den T-SPOT.TB-Test werden einfache, standardmäßige Blutentnahme-Verfahren angewendet, so dass die Proben nahezu unbeeinträchtigt von Variationen bei der Präanalytik im Labor eintreffen. Das Diagnostiklabor hat dann die volle Kontrolle über den Prozess.

Andere IGRAs (ELISA mit mehreren Röhrchen) erfordern eine komplexe Phlebotomie. Das Blut muss in 4 Röhrchen abgenommen werden und kann von Folgendem beeinflusst werden: die Reihenfolge der Röhrchen, in die das Blut abgenommen wird, die Zeit, die für das Blutabnehmen gebraucht wird⁸, die verwendete Blutmenge^{9,11}, das Schütteln der Röhrchen^{10,12} sowie Verzögerungen bei Inkubation oder Verarbeitung^{9,13}. All dies entzieht sich der Kontrolle des Diagnostiklabores.

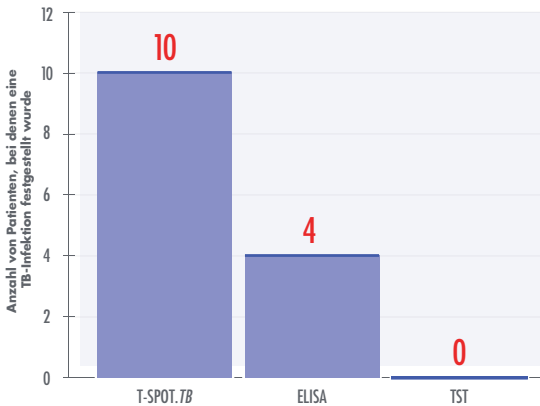
Durch diese komplexe Präanalytik entsteht ein Risiko für menschliche Fehler und für nicht-standardmäßige Bedingungen, was später die Genauigkeit beeinträchtigen und die Variabilität erhöhen kann⁸.



Einfache Phlebotomie – hohe Zuverlässigkeit und Wiederholbarkeit werden gewahrt

Auch dann wirksam und standardisiert, wenn der Patient mit Kortikosteroiden behandelt wird

Der ELISPOT Test wird nach der Zellwaschung standardisiert. Die Zellzahl ist auf 250.000 Zellen pro Vertiefung eingestellt. Faktoren in der Probe, die sich störend auf den Test oder die Interferon-gamma (IFN-Gamma)-Produktion auswirken könnten, werden entfernt. Der T-SPOT.TB-Test wird deshalb im Vergleich zu anderen Tests weniger von einer natürlichen, medikamenteninduzierten oder krankheitsinduzierten Variation der Zellenanzahl oder dem Vorhandensein von Medikamenten im Serum beeinträchtigt.



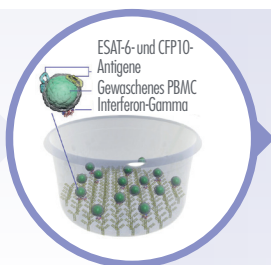
Von 205 Patienten mit IBD wurde mittels IGRA ein positives Ergebnis bei **10 weiteren Patienten**, die mit Kortikosteroiden, Anti-TNF oder >2 Immunsuppressiva behandelt wurden, festgestellt.



In einer Studie mit 205 Patienten wurde der T-SPOT.TB Test mit TST und dem ELISA mit mehreren Röhren verglichen. Der T-SPOT.TB-Test entdeckte 10 positive Ergebnisse, die vom TST nicht erkannt wurden. Alle diese Patienten wurden mit Kortikosteroiden behandelt¹⁴. Der ELISA mit mehreren Röhren erkannte nur 4 dieser 10 positiven Ergebnisse.

Beim T-SPOT.TB-Test wurden weniger unbestimmte Ergebnisse festgestellt. Dies geht aus einer Studie hervor, bei der der T-SPOT.TB-Test 0 % unbestimmte Ergebnisse für Patienten, die mit Prednisolon (ein Kortikosteroid-Medikament) behandelt wurden, ergab, der ELISA mit mehreren Röhren hingegen 9,9 % unbestimmte Ergebnisse aufwies¹⁵. Eine zweite Gruppe zeigte eine unbestimmte Rate von bis zu an 32 % für den ELISA mit mehreren Röhren bei Patienten, die mit hochdosiertem Prednisolon behandelt wurden¹⁶.

Eine weitere Studie belegt die Empfindlichkeit des T-SPOT.TB-Tests im Vergleich zu TST mit einem höheren NPW (Tabelle 1) aufgrund einer geringeren falschen Positivität und einer geringeren falschen Negativität des T-SPOT.TB-Tests¹⁷.



Zellwaschung – genaue Ergebnisse auch bei Einsatz von Kortikosteroiden

Zellenanzahl – genaue Ergebnisse auch dann, wenn eine Erkrankung direkt die Anzahl der T-Zellen beeinträchtigt

	Positives Ergebnis	Empfindlichkeit (%)	Spezifizität (%)	PPW (%)	NPW (%)
T-SPOT.TB	44/331 (14%)	92,9	93,6	59,1	99,3
THT	42/111 (39%)	81,8	67	21,4	97,1

Tabelle 1; zeigt einen Vergleich der Positivität, Empfindlichkeit, Spezifizität, und des positiven prädikativen Wert (PPW) und negativen prädikativen Wert (NPW) im Vergleich zu TST bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen.

Eine Meta-Analyse hat den T-SPOT.TB-Test mit dem ELISA mit mehreren Rörchchen verglichen¹⁸. ODDS RATIO und Konfidenzintervall sind in Tabelle 2 abgebildet. Die Gesamt-Test-Ergebnisse für immunsupprimierte Patienten und normale Kontrollen fielen für den ELISA mit mehreren Rörchchen wesentlich anders aus. Der Unterschied für die Testergebnisse des T-SPOT.TB war kleiner und wurde nicht als signifikant eingestuft.

	ODDS RATIO	CI 95%
T-SPOT.TB	0,81	0,59-1.10
ELISA mit mehreren Rörchchen	0,65	0,50-0,84

Tabelle 2; zeigt die Wahrscheinlichkeit, dass Testergebnisse für jeden der beiden IGRAs bei immunsupprimierten Personen gleichwertig mit denen nicht- immunsupprimierter Personen ausfallen.

Akkurat bis zum Schluss



Ein Punkt = eine IFN-Gamma-produzierende T-Zelle

Immunschwache Patienten haben definitionsgemäß ein gestörtes Immunsystem, was dazu führen kann, dass jede T-Zelle eine geringere Menge an IFN-Gamma produziert⁹. Beim T-SPOT.TB-Test wird das Testergebnis auf der Grundlage der Anzahl von Punkten in jeder Probe ermittelt. Jeder Punkt steht direkt für eine T-Zelle, die IFN-Gamma produziert. Das bedeutet, dass geringere Mengen von IFN-Gamma benötigt werden, um ein Ergebnis zu erhalten – ein kleiner, schwacher Punkt kann genauso akkurat gezählt werden wie jeder andere Punkt. Die hohe technische Empfindlichkeit des Tests selbst gewährleistet, dass die Variabilität auf ein Minimum reduziert und die Wiederholbarkeit gewahrt bleibt – auch bei dieser schwer zu testenden Patientengruppe.

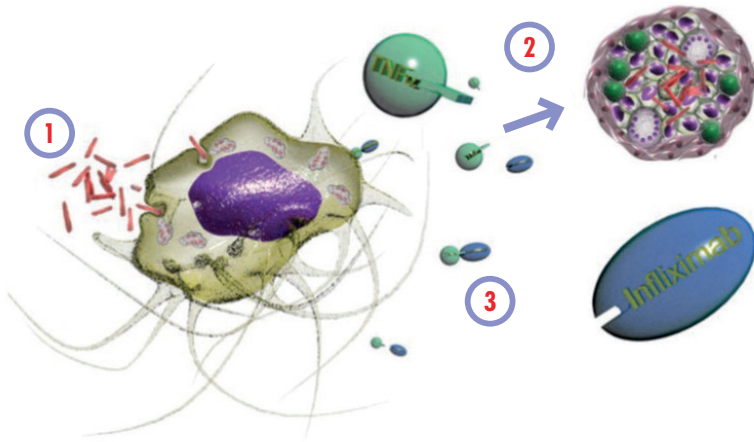


1 Punkt = 1 T-Zelle – hohe Testempfindlichkeit auch bei schwierigen Patientengruppen

Patienten, die vor einer Behandlung mit Biologics stehen, benötigen einen wirksamen TB-Test zum Schutz vor einem erhöhten Risiko der Reaktivierung einer latenten TB

Latente TB-Infektionen (LTBI) treten auf, wenn das Immunsystem einer Person widerstandsfähig genug ist, um eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* unter Kontrolle zu halten, in dem das Bakterium in einem Granulom „eingesperrt“ wird. TNF ist an der Entwicklung und Aufrechterhaltung des Granuloms beteiligt. Wenn das Immunsystem einer Person geschwächt ist oder TNF-Antagonisten eingenommen werden, kann es sein, dass sich das Granulom „auflöst“ und das *Mycobacterium tuberculosis* freigesetzt wird, so dass sich die Krankheit aktiv entwickeln kann. Patienten, die eine anti-TNF α Therapie erhalten, besitzen ein 4-5fach höheres Risiko der Progression einer LTBI zu einer aktiven TB.

Es ist daher unverzichtbar, dass Patienten, die vor der Aufnahme einer Behandlung mit Anti-TNF α Medikamenten stehen, auf eine LTBI getestet werden. Dies wird von den Herstellern dieser Medikamente empfohlen. IGRA-Tests (z. B. der T-SPOT.TB -Test) werden für diese Prüfung in den nationalen Richtlinien³⁻⁵ und von der Weltgesundheitsorganisation (WHO)⁶ empfohlen. Die Behandlung der LTBI stellt eine wirksame Prävention vor dem Übergang zur einer aktiven TB dar.



1 Alveolarmakrophage erkennt und phagozytiert MTB

2 TNF α wird von Makrophagen freigesetzt und fördert die Bildung und Aufrechterhaltung von Granulomen, die TB-Bakterien isolieren und dafür sorgen, dass die Infektion latent bleibt

3 Monoklonale Anti-TNF α -Antikörper docken an TNF α an. Dies führt zur Störung von Granulomen und einer möglichen Aktivierung von LTBI

QUELLENANGABEN

1. Keane J. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
2. Gomez-Reino J. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicentre active surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-2127.
3. Diel R et al. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF- α -inhibitor treatment in rheumatic disease. *Pneumologie* 2009;63:329-224.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.
5. NICE clinical guideline NG33 'Tuberculosis. 2016'. Accessed 08/05/2018.
6. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
7. Jungsil Lee , Eunyong Kim , Eun Jin Jang , Chang-Hoon Lee, Eun Young Lee , Jong Pil Im , Sung Koo Han , and JaeJoon Yim Efficacy of Treatment for Latent Tuberculosis in Patients Undergoing Treatment with a Tumor Necrosis Factor Antagonist. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 May;14(5):690-697.
8. Niaz Banaei, Rajiv L. Gaur, Madhukar Pai. Interferon Gamma Release Assays for Latent Tuberculosis: What Are the Sources of Variability? *Journal of Clinical Microbiology.* April 2016 Volume 54 Number 4.
9. Herrera V, Yeh E, Murphy K, Parsonnet J, Banaei N. Immediate incubation reduces indeterminate results for QuantiFERON-TB Gold in-tube assay. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2672-2676.
10. Gaur RL, Pai M, Banaei N. Impact of blood volume, tube shaking, and incubation time on reproducibility of QuantiFERON-TB gold in-tube assay. *J Clin Microbiol* 2013;51:3521-3526.
11. Tagmouti S, Slater M, Benedetti A, Kik SV, Banaei N, Cattamanchi A, Metcalfe J, Dowdy D, van Zyl Smit R, Dendukuri N, et al. Reproducibility of interferon gamma (IFN- γ) release assays: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:1267-1276.
12. Joshi M, Monson TP, Woods GL. Use of interferon-gamma release assays in a health care worker screening program: experience from a tertiary care centre in the United States. *Can Respir J* 2012;19:84-88.
13. Doberne D, Gaur RL, Banaei N. Preanalytical delay reduces sensitivity of QuantiFERON-TB gold in-tube assay for detection of latent tuberculosis infection. *J Clin Microbiol.* 2011;49:3061-3064.
14. Arias-Guillén M, Riestra S, de Francisco R, Palacios JJ, Belda J, Escalante P, Pérez-Martínez I, Molinos LM, García-Clemente M, Pando-Sandoval A, Rodrigo I, Prieto A, Martínez-Cambor P, Losada A, Casan P. T-cell profiling and the immunodiagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Feb;20(2):329-38.
15. Nozawa T, Mori M, Nishimura K, Sakurai N, Kikuchi M, Hara R, Yokota S. Usefulness of two interferon- γ release assays for rheumatic disease. *Pediatr Int.* 2016 May;58(5):347-52.
16. Erika Be'lard, Synne Semb, Morten Ruhwald, Anne Marie Werlinrud, Bolette Soborg, Frank Krieger Jensen, Henrik Thomsen, Annette Brylov, Merete Lund Helldand, Inge Nordgaard-Lassen, and Pernille Ravn. Prednisolone Treatment Affects the Performance of the QuantiFERON Gold In-Tube Test and the Tuberculin Skin Test in Patients with Autoimmune Disorders Screened for Latent Tuberculosis. *Infection Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:2340-2349.
17. Jiang B, Ding H, Zhou L, Chen X, Chen S, Bao C Evaluation of interferon-gamma release assay (T-SPOT.TB) for diagnosis of tuberculosis infection in rheumatic disease patients. *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2016; 19: 38-42, 13 October 2015.
18. Sunny H Wong, Qinyan Gao, Kelvin K F Tsoi, William K K Wu, Lai-shan Tam, Nelson Lee, Francis K L Chan, Justin C Y Wu, Joseph J Y Sung, Siew C Ng. Effect of immunosuppressive therapy on interferon release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2016;71:64-72.
19. Sung Soo Ahn, Eun Seong Park, Joo Sung Shim, SangJun Ha, Beom Seok Kim, Seung Min Jung, Sang-Won Lee, Yong-Beom Park and Jason Jungsik Song. Decreased ex vivo production of interferon- γ is associated with severity and poor prognosis in patients with lupus. *Arthritis Research & Therapy.* [2017] 19:193.