

Anbefalinger for bruk av Interferon-gamma Release Assays (IGRA) ved diagnostikk av tuberkulose i Norge

Det er utviklet nye immunologiske blodtester for diagnostikk av tuberkulose. Testene er basert på antigener spesifikke for *M. tuberculosis*-komplekset og er således mer presise for påvisning av tuberkulose, enn tuberkulintesten som er i bruk i dag.

En arbeidsgruppe nedsatt av Folkehelseinstituttet's rådgivende gruppe i spørsmål om tuberkulose, Tuberkulosekomiteen, har utarbeidet anbefalinger for implementering av de nye testene.

Arbeidsgruppen har bestått av:

Leder:

Anne Ma Dyrhol Riise, Medisinsk avd. Haukeland Universitetssykehus

Medlemmer:

Fredrik Oftung, Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi, Folkehelseinstituttet (FHI)

Brita Askeland Winje, Avdeling for infeksjonsovervåking, Folkehelseinstituttet (FHI)

Karl-Olaf Wathne, Barneklubben, Ullevål Universitetssykehus HF

Nadine Pullar, Medisinsk avdeling, Universitetssykehuset Nord Norge HF

Ingunn Harstad, Medisinsk avdeling, lungeseksjonen, St. Olavs Hospital HF

Guri Hoven, Medisinsk avdeling, lungeseksjonen, Sørlandet Sykehus Kristiansand HF

Øystein Søbstad, Kommuneoverlege, Bergen kommune

De norske anbefalingene bygger på britiske og amerikanske anbefalinger, europeisk konsensus om testene (Vilnius, 2006) og gjennomgang av relevant publisert litteratur på feltet. Det er tatt utgangspunkt i gjeldende forskrift om tuberkulosekontroll og anbefalinger gitt i Smittevern 7 – 'Forebygging og kontroll av tuberkulose'. Anbefalinger om bruk av blodtester som en del av tuberkuloseundersøkelsen innebærer ingen endring med hensyn til hvilke grupper som har plikt til tuberkuloseundersøkelse eller vurderinger rundt og valg av behandling.

Anbefalingene fra arbeidsgruppen har vært behandlet i Folkehelseinstituttet (FHI) som gir sin tilslutning til dem. Ettersom anbefalingene også omfatter den lovpålagte undersøkelsen for tuberkulose, vil FHI oversende rapporten, samt anbefalinger om finansiering og ansvarsfordeling, til Sosial- og helsedirektoratet og Helse- og omsorgsdepartementet. Når de har gitt sin uttalelse, vil detaljerte anbefalinger for bruk av blodtesten i ulike grupper bli publisert.

Foreløpig publisering omfatter hovedkonklusjonene fra arbeidsgruppen, forslag til praktiske tiltak som kan igangsettes straks, samt hele kunnskapsgrunnlaget i anbefalingene. Det gir indikasjoner om hvordan testene er tenkt brukt.

INNHold

Hovedkonklusjon fra anbefalingene

Introduksjon

Latent tuberkulose

Diagnostikk av latent tuberkulose

1. Tuberkulintest (Mantoux-prøve)
2. IGRA-tester (Interferon-Gamma Release Assays)
3. Studier av IGRA-tester
4. Svakheter ved IGRA-tester
5. Kostnader
6. Oppsummering

Referanser

Hovedkonklusjon fra arbeidsgruppens anbefaling

Testene

Det er utviklet to ulike Interferon-gamma Release Assays (IGRA). Begge testene er kommersielt tilgjengelige og vil inngå i norske anbefalinger på ulike indikasjoner.

- **QuantiFERON® TB Gold (QFT)**, er utviklet av Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia; www.cellestis.com. Testen måler nivået av frigjort Interferon- γ (IFN- γ) i plasma med ELISA teknikk (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) etter antigen-stimulering og inkubering av fullblod over natt. Det er ikke behov for isolering av celler. Testen inkluderer negativ og positiv kontroll. Flere prøver kan analyseres samlet på et senere tidspunkt.
- **T-SPOT.TB®** er utviklet av Immunotec, Oxford, UK; www.oxfordimmunotec.com. Testen detekterer IFN- γ produserende T-celler (spots) etter antigen-stimulering av et definert antall mononucleære celler isolert fra blod. Stimulering av celler og inkubering må imidlertid gjøres samme dag som prøven tas og ELISPOT prosedyren må gjøres dagen etter. Testen inkluderer positiv og negativ kontroll.

I begge testene inngår RD1 antigenene ESAT-6 og CFP-10 som er spesifikke for *M. tuberculosis*-komplekset (*M. tuberculosis*, *M. bovis* og *M. africanum*) samt noen få sjeldent forekommende non-tuberculosis mykobakterier (NTM). Disse antigenene er ikke tilstede i vaksinstammen *M. bovis*-BCG eller de fleste NTM.

Hvor gode er de?

- IGRA-testene har en langt høyere spesifisitet (98-99%) enn tuberkulintest ved at de skiller mellom smitte forårsaket av *M. tuberculosis*-komplekset på den ene side og smitte med NTM eller gjennomgått BCG-vaksinasjon på den andre.
- Sensitiviteten for IGRA-testene er i studier rapportert til 70-97%, men varierer med hvilken test som benyttes og hvilken populasjon som testes.
- IGRA-testene har bedre sensitivitet enn Mantoux-prøve hos personer med svekket immunforsvar.
- Det er vist manglende samsvar mellom resultat av IGRA-test og Mantoux-resultat ≥ 15 mm. Det er usikkert hvilken betydning dette har og nærmere studier er nødvendig.
- Det foreligger ikke tilstrekkelig kunnskap eller erfaring med hvorvidt testene kan brukes prognostisk med tanke på risiko for utvikling fra latent tuberkulose til aktiv sykdom eller som monitorering av behandling.

Tenkte anvendelsesområder

- De nye testene er først og fremst et nytt og bedre verktøy for påvisning av latent tuberkuloseinfeksjon. De vil være godt egnet i målrettet screening av definerte risikogrupper, i smitteoppsporinger ved utbrudd og for påvisning av latent tuberkulose hos personer med immunsvekkelse.
- Testene vil gi bedre grunnlag for å vurdere hvilke personer som bør tilses av spesialist og som vil være aktuelle for forebyggende behandling.

- Verken IGRA eller tuberkulintesten differensierer mellom latent tuberkulose og aktiv tuberkulose.
- De nye testene kan supplere etablerte diagnostiske metoder for påvisning av aktiv tuberkulose.

Anbefalinger for bruk i Norge

- IGRA-testene vil i første omgang anbefales som et supplement til tuberkulinprøve, som en bekreftende test hos personer som har fått påvist positiv tuberkulinreaksjon. Dette følger vanlige anbefalinger for screening, med en enkel førstetest med høy sensitivitet (Mantoux-prøve) etterfulgt av en mer avansert test med høy spesifisitet (IGRA-test).
- QFT-testen er billigere og enklere å forsende og analysere enn T-SPOT.TB® og anbefales derfor som førstevalg av IGRA-testene.
- T-SPOT.TB® gir noe høyere sensitivitet og færre ikke-konklusive resultater hos personer med betydelig immunsvekkelse og hos helt små barn med umodent immunsystem. Denne testen anbefales derfor tatt sekundært til ikke-konklusiv QFT-test for disse gruppene.

Innføring av metoden ved laboratoriene

FHI vil på det nåværende tidspunkt anbefale at større diagnostiske mikrobiologiske laboratorier forbereder seg på å kunne tilby QFT-testen. Denne testen anbefales som førstevalg etter Mantoux-prøven. Det vil av flere grunner være en fordel at testen utføres ved laboratorier som fra før utfører tradisjonell tuberkulosedagnostikk i form av mykobakterie- dyrkning. Det er naturlig at de regionale helseforetakene tar ansvar for at tilbudet blir etablert i alle regioner innen utgangen av 2007.

De nødvendige forberedelser vil være å anskaffe test-kit fra leverandør og gjøre seg kjent med testen teoretisk og praktisk. I dette inngår opplæring av personell for å utføre testen og skaffe seg erfaring med testen gjennom praktisk testing av prøver. Leverandøren Statens Serum Institut, København kan bistå med opplæring. FHI kan være behjelpelig med informasjonsmateriell til brukerne.

Brukerne bør kunne bestille prøvetakingsrør fra de aktuelle laboratoriene ved behov og etter avtale. Laboratoriene bestiller test-kits direkte fra leverandøren. Det er vanskelig å anslå på nåværende tidspunkt hvilket prøvevolum det vil kunne dreie seg om. Det avhenger bl.a. av hvilke grupper som først skal prioriteres. Det må tas høyde for at det i første omgang kan bli over 1000 prøver pr. år i hver region.

T-SPOT.TB® vil kunne være et nyttig supplement når QFT-testen ikke gir konklusivt resultat hos utsatte pasientgrupper. Etterspurt prøvevolum er usikkert, men det blir betydelig lavere enn behovet for QFT-testen. Det ville antakelig være rasjonelt at den i første omgang sentraliseres til et laboratorium som har den spesielle kompetanse og erfaring som kreves. FHI, som også har et nasjonalt ansvar for kvaliteten på tuberkulosedagnostikk, har slik kompetanse og erfaring. Bruk av denne testen innebærer logistiske utfordringer, men FHI vil legge til rette for at T-SPOT.TB® skal kunne utføres etter avtale på medisinske indikasjoner.

Introduksjon

Formålet med undersøkelse av risikogrupper for tuberkulose er tosidig. Man ønsker både å identifisere syke slik at disse kan tilbys behandling og å identifisere smittede personer for vurdering av forebyggende behandling av latent infeksjon.

I Norge utføres en omfattende screening med henblikk på tuberkulose, og det brukes store ressurser på gjennomføring og oppfølging av den lovpålagte tuberkuloseundersøkelsen. Personer født utenfor Norge utgjorde 78 % (226) av meldte tuberkulosestilfeller i 2005 (1). Disse og personer som jobber i helsetjenesten eller i stillinger knyttet til barn og sosialomsorg og som har oppholdt seg i høyendemiske områder over lengre tid skal etter norske retningslinjer kontrolleres med tanke på mulig latent tuberkulose. Personer som eksponeres for tuberkulose i familie eller nærmiljøet blir også undersøkt for smitte. Pasienter som skal behandles med 'tumor nekrose faktor-alfa'-blokkere har økt risiko for å få reaktivert en latent tuberkulose. Sensitive og spesifikke tester er derfor avgjørende for å kunne identifisere dem som er tuberkulosesmittet og som skal tilbys forebyggende behandling. Det er både i individets og i samfunnets interesse å sikre målrettet screening og god kvalitet på den oppfølgingen den enkelte får.

Britiske (National Institute for Clinical Excellence) (2) og amerikanske (CDC) (3) retningslinjer, europeisk konsensus (Vilnius, 2006) og publisert litteratur danner grunnlaget for de foreslåtte norske anbefalingene. Det er tatt utgangspunkt i gjeldende forskrift om tuberkulosekontroll og anbefalinger gitt i Smittevern 7 – 'Forebygging og kontroll av tuberkulose'. Anbefalinger om bruk av IGRA (Interferon- γ Release Assays) tester som en del av tuberkuloseundersøkelsen innebærer ingen endring med hensyn til hvilke grupper som har plikt til tuberkuloseundersøkelse eller for vurderinger rundt og valg av behandling.

Latent tuberkulose

Infeksjon med *M. tuberculosis* kan gi latent tuberkulose og det antas at 1/3 av verdens befolkning er smittet med tuberkulose med 10 % risiko for å utvikle aktiv sykdom gjennom et livsløp. Risikoen for reaktivering er imidlertid høyere hos hivsmittede, små barn, generelt immunsvekkede personer og hos dem som bruker ulike former for immunsvekkende behandling.

Infeksjon med *M. tuberculosis* stimulerer hovedsakelig til en cellulær Th1-type immunrespons. Dette betyr at ved latent tuberkuloseinfeksjon vil tester som måler cellulære responser kunne nyttes, mens målinger av antistoffer har liten relevans. T celler gjenkjenner og responderer på visse antigener allerede få uker etter smitte ved å produsere cytokinet interferon-gamma (IFN- γ). En god Th1 mediert immunrespons begrenser sykdomsutvikling og en latent tuberkuloseinfeksjon etableres. Primær tuberkulose kan utvikles i løpet av de første årene etter infeksjonen, og det er størst risiko for overgang til aktiv sykdom de første to år etter smitte.

Diagnostikk av latent tuberkulose

Det finnes ingen "gullstandard" for å diagnostisere latent tuberkulose. Diagnosen har hittil blitt sannsynliggjort på bakgrunn av kjent eksponering for tuberkulose, opprinnelsesland og

resultat av tuberkulinprøve og eventuelle røntgenfunn. IGRA-testene er et supplement i denne utredningen og vil kunne bidra til sikrere diagnose av latent tuberkulose slik at forebyggende behandling og oppfølging kan bli mer målrettet.

1. Tuberkulinprøve (Mantoux-prøve)

Mantoux hudtest (Tuberculin Skin Test, TST) for påvisning av tuberkulosesmitte har vært brukt i ulike varianter helt siden 1890-årene og er således den eldste medisinske diagnostiske test som ennå er i bruk. Testen utføres ved å injisere et antigen-preparat fra *M. tuberculosis* i huden for deretter å lese av (antall mm) en forsinket hyper-sensitivitets-reaksjon (Delayed Type Hypersensitivity, DTH) tre dager senere. En rekke forskjellige og komplekse blandinger av antigener fra *M. tuberculosis* har blitt brukt opp gjennom historien under betegnelsen Tuberculin PPD (Protein Purified Derivative). Hudtest-metoden som brukes i Norge i dag kalles Mantoux og er en intradermal injeksjon av PPD RT 23 (levert fra SSI, København) med grenseverdi for positiv test på 6 mm.

Det er mange og prinsipielle problemer knyttet til dette test-prinsippet: Det mest problematiske er lav spesifisitet for å detektere reell tuberkuløs smitte. Antigen-preparatene som har vært benyttet inneholder en blanding av antigener som er felles for *M. tuberculosis*-komplekset, vaksinstammen BCG og atypiske mykobakterier, noe som fører til kryss-reaktivitet og vanskeliggjør tolkning av resultatet. Testen har derfor lav spesifisitet i populasjoner med høy BCG-vaksine dekning og høy grad av smitte med atypiske mykobakterier. Et annet problem er lav sensitivitet som opptrer i forbindelse med anergisk fase (svekket immunforsvar) av klinisk sykdom som hivinfeksjon og andre tilstander med immunsuppresjon (falske negative). I tillegg kommer problemer med å standardisere produksjon og kvalitetssikre preparatene, avlesningsmetoder, booster-effekt og dårlig reproducerbarhet etter gjentatte tester. Hudtesten har den fordelen at den ikke krever analyse i laboratorium (utstyr og personell), men den krever at de som skal testes må møte hos helsepersonell to ganger med tre dagers mellomrom.

2. IGRA-tester (Interferon- γ Release Assays)

Nye immunologiske tester for tuberkulose er basert på laboratorieanalyse av en blodprøve. Prinsippet for analysen er følgende: T-celler fra blodprøven stimuleres med definerte protein-antigener fra *M. tuberculosis* som induserer en sekresjon av IFN- γ fra 'effektor T-celler' hvis det foreligger en pågående tuberkulose infeksjon hos pasienten. IGRA-tester kan således påvise både latent og aktiv tuberkulose, men ikke differensiere mellom disse tilstandene. Testene som tilbys i dag bygger på et felles prinsipp, men er noe forskjellige med hensyn på praktisk utførelse og hvordan IFN- γ responsen måles. Disse forskjellene har imidlertid viktige implikasjoner for sensitivitet, logistikk og totaløkonomi.

Det foreligger i dag to tester som er kommersielt tilgjengelige: T-SPOT.TB® (Immunotec, Oxford, UK; www.oxfordimmunotec.com) og QuantiFERON®TB Gold (QFT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia; www.cellestis.com). I begge testene inngår RD1 antigenene ESAT-6 og CFP-10 som er spesifikke for *M. tuberculosis*-komplekset (*M. tuberculosis*, *M. bovis* og *M. africanum*), men som ikke er tilstede i vaksinstammen *M. bovis* BCG eller de fleste atypiske mykobakterier (med unntak av *M. marinum*, *M. kansasii* og *M. zulgai*). Dette gjør at testene har en langt bedre spesifisitet (98-99 %) sammenliknet med tradisjonell tuberkulin hudtest. I praksis vil det si at vi har fått et diagnostisk redskap som kan differensiere mellom *M. tuberculosis* infeksjon og BCG-vaksinering eller eksponering for andre mykobakterier.

T- SPOT-TB® er en ELISPOT (enzyme-linked immunospot) basert test som detekterer IFN- γ produserende T celler (spots) etter antigen-stimulering av et definert antall mononucleære celler isolert fra blod. I tillegg benyttes oppsett med positiv og negativ kontroll. Antall celler som settes opp i testen påvirkes derfor ikke av celletall i blodprøven. Stimulering av celler og inkubering overnatt må imidlertid gjøres samme dag som prøven tas, og ELISPOT prosedyren må gjøres dagen etter. Resultatet uttrykkes som antall IFN- γ produserende celler og avleses manuelt i mikroskop eller med automatisk plateleser. Prøven anses positiv dersom antall spots i prøven minus antall spots i negativ kontroll er ≥ 6 eller $\geq 2 \times$ negativ kontroll. Hvis positiv eller negativ kontroll feiler anses testen som ikke-konklusiv.

QuantiFERON® TB-GOLD (QFT) måler nivået av frigjort IFN- γ i plasma med ELISA teknikk (enzyme linked immunosorbent assay) etter stimulering og inkubering av fullblod overnatt. ESAT-6 og CFP-10 er tilsatt direkte i bunnen av tapperøret. Det er dermed ikke behov for isolering av celler. I tillegg tappes blod i et rør uten antigen som negativ kontroll og et rør med mitogen som positiv kontroll. ELISA prosedyren kan gjøres neste dag eller plasma kan lagres i opptil 8 uker på kjøll eller 3 mnd på frys før analyse. Eget software benyttes for å analysere rådata (OD verdier) og kalkulere resultater. Endelige IFN- γ verdier (IU/ml) beregnes ved å trekke IU/ml verdien for negativ kontroll fra IU/ml verdien for den respektive prøven. IFN- $\gamma \geq 0.35$ IU/ml anses som sannsynlig TB infeksjon. Hvis positiv eller negativ kontroll feiler anses testen som ikke-konklusiv.

3. Studier av IGRA-tester

Testene har de senere årene vært under klinisk utprøving flere steder i verden i ulike endemiske settinger og begge testene er godkjent i Europa. QFT er også godkjent brukt på lik linje med Mantoux-prøve av United States Food and Drug Administration (FDA), hvor også T-SPOT.TB® nå er under vurdering.

3.1. Sammenlignende studier av IGRA-tester og Mantoux-prøve

Det er konkludert med rimelig god overensstemmelse mellom IGRA-tester og Mantoux-prøve (60-80%) både i multisenterstudier av personer med ulik risikoprofil for tuberkulose og i studier av smitteoppsporing. Testene samsvarer derimot mindre hos BCG-vaksinerte personer (positiv Mantoux-prøve/negativ IGRA-test), ved høy grad av tuberkulose eksposisjon, ved aktiv tuberkulose og ved immunsvekkelse (negativ Mantoux-prøve/positiv IGRA-test).

Studier viser at begge IGRA-testene gir en langt bedre spesifisitet for både latent og aktiv tuberkulose (98-99%) sammenliknet med Mantoux-prøve (4). Positive IGRA-tester korrelerer også bedre til eksponering og kjente risikofaktorer for latent tuberkulose sammenliknet med Mantoux-prøve, spesielt hos BCG-vaksinerte.

Sensitivitet for IGRA-testene er også bedre enn ved tuberkulinprøve, men varierer med hvilken test som benyttes og hvilket materiale som testes (90-97% i henhold til produsentene). Sensitivitet for IGRA-testene er vesentlig basert på data fra studier av tuberkulosepasienter med dyrkningspositive prøver, men disse resultatene er ekstrapolert til latent infiserte personer. Det rapporteres om varierende grad av sensitivitet for de to testene: 83–97 % for T-SPOT.TB® (5 studier) og 70–90% for QFT (5 studier) (4).

3.2. Sammenlignende studier av IGRA-tester

Det foreligger per dags dato tre studier hvor IGRA-testene er sammenliknet ved bruk av samme pasientmaterialet. De to IGRA-testene ble i en italiensk studie sammenlignet hos 393 personer med mistanke om latent eller aktiv tuberkulose, mange med ulike former for immunsvekkende faktorer som cancer, TNF- α -blokkere, steroider og kjemoterapi (5). I hovedsak var det samsvar mellom testene. Ikke-konklusive resultater var for begge tester assosiert med immunsuppresjon (QFT 11 % vs T-SPOT.TB® 3%). Tilsvarende ble funnet i en studie fra Korea (6). I en nederlandsk smitteoppsporing av 785 ikke-BCG-vaksinerte personer fant man en inter-assay overensstemmelse på 90 % mellom T-SPOT.TB® og QFT-test (7). Det ble konkludert med at positivt resultat for begge IGRA-testene var assosiert med smitteeksponering, mens dette ikke var tilfelle for tuberkulinprøven. Man fant lavere sensitivitet for begge IGRA-tester ved Mantoux-resultat \geq 15 mm, noe som tilsier at nærmere utredning av dette er nødvendig.

Reproduserbarheten av gjentatt testing i ulike laboratorier har generelt vist seg god (98 % for QuantiFERON-TB® Gold (8), men få studier har testet dette.

3.3. Studier av IGRA-tester ved smitteoppsporing

I en dansk studie fant man blant 125 nærkontakter til et tuberkulosestilfelle i en dansk skole godt samsvar (94 %) mellom Mantoux-prøve og QFT-responser hos dem som ikke var BCG-vaksinert (9). Hos de BCG-vaksinerte var det derimot bare QFT-testen som korrelerte til grad av eksponering. Under et tuberkuloseutbrudd i en engelsk skole fikk man under smitteoppsporing tilsvarende resultat ved at T-SPOT.TB® korrelerte bedre med grad av eksposisjon til index kasus enn Mantoux-prøve og var uavhengig av BCG vaksinasjon (10).

3.4. Studier av personer med hiv-infeksjon og andre med immunsvekkelse

Det er få studier som har sett på nytten av IGRA-tester hos immunsvekkede. I en studie fra Zambia fikk man 72 % sensitivitet ved Mantoux-prøve versus 90 % ved T-SPOT.TB® hos hiv-positive med aktiv tuberkulose (11). Enkelte små studier har vist høy frekvens av ”ikke-konklusive” svar, spesielt ved bruk av QFT-test hos hivpositive med lavt CD4 tall. I en dansk studie av 590 hivpositive uten tegn til aktiv tuberkuløs sykdom fant man at 13-19 % av pasientene med kjente riskofaktorer var QFT-test positive (12). Man fant en klar sammenheng mellom lavt CD4 tall og ikke-konklusivt svar, som var 24 % for personer med CD4 tall < 100 mot bare 2-8 % for høyere CD4 tall. I en Sørøstafrikansk studie av 160 friske personer uten tegn til tuberkulose (74 hivpositive og 86 hivnegative) ble T-SPOT.TB®, QFT- og Mantoux-prøve sammenlignet. Det konkluderes med at IGRA-testenes sensitivitet i liten grad ble påvirket av moderat avansert hivinfeksjon, men at den svært varierende overensstemmelsen mellom de tre testene understreker behovet for prospektive studier (13). Som allerede nevnt ble det i en italiensk studie funnet flere ikke-konklusive svar hos pasienter med ulike former for immunsvekkelse, spesielt ved bruk av QFT. T-SPOT.TB® viste seg å både være mer sensitiv for aktiv tuberkulose og ha færre ikke-konklusive svar for denne gruppen (5).

3.5. Studier av IGRA-tester hos barn

Barn skiller seg fra voksne ved at progresjon fra latent tuberkulose til aktiv sykdom skjer raskere (50 % av spedbarn og 15 % av eldre barn utvikler aktiv sykdom innen 2 år) og en høyere andel av ekstrapulmonal tuberkulose (25-35 %). Tuberkulosediagnosen er derfor vanskeligere å stille hos barn enn hos voksne og understreker behovet for rask og pålitelig diagnostikk.

CDC's retningslinjer fra 2005 for bruk av QFT konkluderer med at det er få studier som har sett på nytten av denne metoden hos barn og ungdom under ulike kliniske og epidemiologiske forhold. Samtidig er det implisitt uttrykt i retningslinjene at testen kan brukes hos barn.

En europeisk konsensus fra Vilnius (september 2006) slår fast at testene har høy spesifisitet (90-100 %) og at IGRA-testene vil kunne bli nyttige spesielt for å diagnostisere/ekskcludere latent tuberkulose hos barn. Det påpekes at nytten av testene ved ekstrapulmonal tuberkulose, som altså er hyppigere hos barn, mangler dokumentasjon.

Royal Collage of Physicians i Storbritannia (2) anbefaler bruk av IGRA-tester bl.a hos asymptotiske Mantoux-positive barn mellom 4 uker og 2 år som har hatt kontakt med sputum-positive pasienter.

Det har i løpet av siste par årene kommet noen flere studier med bruk av IGRA-tester hos barn. I en australsk studie av 110 barn med høy risiko for tuberkulosesmitte og sykdom fant man dårlig korrelasjon mellom QFT- og Mantoux-prøve. QFT-testen var derimot positiv hos alle de 9 barna som utviklet tuberkuløs sykdom. I tillegg fant man at 17 % hadde et ikke-konklusivt QFT resultat. Selv om det har vært uenigheter mht fortolkningen av ikke-konklusivt svar i denne studien, påpeker dette begrensninger med testen hos barn (14).

I en engelsk studie sammenlignet man T-SPOT.TB® med Mantoux-prøve ved et tuberkuloseutbrudd på en skole. Man fant bedre korrelat mellom positive testresultater og graden av eksponering for T-SPOT.TB®- enn for Mantoux-prøve (10). En studie fra Tyrkia av 979 skolebarn eksponert for tuberkulose, viste at barn som tidligere hadde fått BCG-vaksine hyppigere var Mantoux-positive og T-SPOT.TB® negative enn de ikke-BCG-vaksinerte (15). I en studie fra Gambia ble testen brukt på friske barn som hadde vært eksponert for tuberkulose. Der fant man god overensstemmelse (83 %) mellom Mantoux-prøve og T-SPOT.TB®. Tidligere BCG-vaksinasjon påvirket ikke resultatet av noen av testene (16). I en studie av Sør-Afrikanske barn med tuberkulose fant man at sensitiviteten for T-SPOT.TB® var bedre enn ved Mantoux-prøve, men den falt fra 83 % hos hivnegative til 73% hos hivpositive barn (17). Underernæring og alder < 3 år påvirket derimot ikke T-SPOT.TB®-resultatet. I den italienske studien som sammenlignet de to testene fant man at alder < 5 år var assosiert med ikke-konklusive resultat for QFT (32 % < 5 år og 10 % > 5 år), men ikke for T-SPOT.TB® (5).

I en nylig publisert oversiktsartikkel konkluderes det med at IGRA-tester anvendt på barn virker svært lovende med hensyn til forbedret diagnostikk av tuberkulose, men at testene foreløpig er for dårlig dokumentert til å kunne anbefales rutinemessig brukt hos barn (18).

3.6. Studier av IGRA-tester i høyendemiske land

Nytten av IGRA-tester i høyendemiske land er diskutabel. I en studie fra India ble ELISPOT metoden brukt som del av screening blant antatt friske arbeidere i et firma (12% hivpositive) og 80% av de testede hadde positiv respons mot ESAT-6, noe som tilsier at nytten av IGRA-tester i høyendemiske områder er tvilsom (19). Dette stiller spørsmål ved hvorvidt utredning av latent tuberkulose og bruk av IGRA-tester i Norge hos korttidsbesøkende, studenter og gjestearbeidere som skal snarlig returnere til sine hjemland med høy forekomst av tuberkulose har relevans.

4. Svakheter ved IGRA-tester og studier

Mange av studiene som er utført på IGRA-tester over de siste 3-4 årene er lite sammenlignbare både på grunn av ulike laboratorie- og statistiske metoder og på grunn av varierende studiepopulasjon. Direkte beregning av sensitivitet og spesifisitet for de ulike testene for latent tuberkulose er egentlig heller ikke mulig så lenge det ikke finnes en gitt gullstandard. Det mangler prospektive studier hvor testene tolkes uavhengig av hverandre. Flere studier bør også gjøres i høyendemiske områder, i land med BCG-vaksinasjon, hvor infeksjon med atypiske mykobakterier er vanlig, blant immunsvekkede, ved ekstrapulmonal tuberkulose, ved tuberkulosebehandling og hos barn og gravide.

Der er svært få studier som virkelig viser om IGRA-tester kan predikere utvikling av aktiv tuberkulose hos latent infiserte individer. En studie fra Etiopia viser en sterk assosiasjon mellom IGRA-responser ved eksponering for tuberkulose og utvikling fra latent til aktiv tuberkulose over en 2 års periode. Av dem som utviklet aktiv tuberkulose hadde 86 % respons ved baseline, mens bare 18 % av dem som ikke utviklet tuberkulose hadde tilsvarende respons (20). Effekten av behandling på IGRA-responser er ikke sikker klarlagt og virker å være avhengig av metodiske variasjoner mellom de ulike studiene. Mantoux-prøve vil oftest bestå under behandling med antituberkulostatika, som et uttrykk for forsterket immunrespons eller bestående kryssreaksjon med atypiske mykobakterier. Der det er benyttet IGRA-tester med korttids inkubering er det derimot vist avtagende responser mot ESAT-6 under pågående behandling (11).

5. Kostnader

IGRA-tester er isolert sett dyrere enn Mantoux-prøve. I en kost-nytte analyse bør regnestykket derimot også omfatte andre typer kostnader som knyttes til gjennomføring av testing (Mantoux-prøve krever to oppmøter etc), antall personer med behov for oppfølging fra helsetjenesten, kostnader knyttet til gjennomføring av forebyggende behandling av latent infeksjon osv. I en amerikansk studie gikk man igjennom erfaringer etter 18 måneders bruk av QFT-testen (1. generasjon basert på PPD) blant hjemløse, immigranter og narkomane, som en del av et rutine tuberkulosekontrollprogram (21). Man fant at av de 4143 personene som ble testet fullførte 64 % av de med positivt QFT-resultat diagnostisk vurdering innen 30 dager etter at QFT-testen ble tatt. Bare 2 % hadde ikke-konklusivt svar. Det ble konkludert med at implementering av IGRA-testen som rutine i et tuberkulosekontrollprogram var akseptabelt for brukerne, gav flere endelige konklusjoner enn Mantoux test og var kostnadsbesparende.

Direkte kostnader knyttet til valg av testmetode

Kostnadsberegninger basert på innkjøp av testene (dagens prisnivå på komplette kit med noe kvantumsrabatt) viser at T-SPOT.TB®-testen er anslagsvis dobbelt så dyr som QFT-testen (henholdsvis 300 og 150 NOK pr. person testet). Når det gjelder arbeidstid for laboratoriepersonell viser beregninger at T-SPOT.TB®-testen krever ca 0,7 arbeidstime pr. person som testes, mens QFT-testen kun krever ca 0,1 arbeidstime. For beregning av de totale kostnadene (tester og arbeidstid) betyr dette at T-SPOT.TB®-testen er ca. 14 ganger dyrere å utføre enn QFT-testen. Både for praktiske og økonomiske forhold betyr dette at QFT-testen er bedre egnet som test der antall personer som testes er stort. Den er også en mer robust test ved at prøvene kan tappes og lagres desentralisert, før innsending til laboratorium for analyse. T-SPOT.TB®-testen vil derimot egne seg bedre for undersøkelse i spesielle situasjoner, der den økte sensitiviteten er nødvendig, for eksempel i forbindelse med immunsuppresjon. Begge tester inneholder en positiv (mitogen) kontroll som kan avdekke immunsuppresjon. Et

negativt mitogen-svar ved bruk av QFT-testen kan være indikasjon for videre utredning med T-SPOT.TB®-testen som neste trinn.

Indirekte kostnader knyttet til valg av testmetode

Det er gjort få studier der indirekte kostnader ved implementering av IGRA-tester inkluderes i en kostnadsanalyse. En sveitisk studie sammenlignet kostnad ved i) Mantoux-prøve alene ii) IGRA-test (T-SPOT.TB®) alene og iii) Mantoux-prøve primært med IGRA sekundært som screening for latent TB (22). De konkluderte med at iii) var mest, mens i) var minst kostnadseffektiv. Dersom bare en test skulle nyttes var IGRA-test mest kostandeffektiv. Hovedbesparelsen gikk på sparte medikamentkostnader ved forebyggende behandling (i Sveits anbefales 9 mnd Isoniazid-behandling til alle med Mantoux resultat > 10 mm).

Det er ikke gjort noen kostnadsanalyse som inkluderer indirekte kostnader ved implementering av IGRA-tester som en del av utredning for latent tuberkulose i Norge. Vi tror likevel at disse anbefalingene totalt sett innebærer en kostnadsbesparelse for samfunnet og er den beste modellen sett i et folkehelseperspektiv. Antall personer som har behov for vurdering og oppfølging fra spesialisthelsetjenesten vil sannsynligvis bli bedre selektert og betydelig redusert. Foreskriving av forebyggende behandling vil kunne bli mer målrettet og det vil på sikt kunne føre til at færre utvikler sykdom.

Som et grovt estimat basert på rapport fra UDI (Tall og fakta 2006, Utlendingsdirektoratet) er 29 000 personer årlig underlagt lovpålagt screening etter forskriftens §3-1 nr 1 (11262 arbeidsinnvandrere, 3044 studenter, 8221 familiegjennforente, 992 overføringsflyktninger og 5320 asylsøkere i 2006).

Basert på studier i Norge viser våre resultater at ved bruk av en IGRA-test vil videre henvisning til spesialist ikke bli nødvendig for opptil 40-50% av de testede dersom ikke annen mistanke om tuberkulose foreligger. Dette er personer som etter gjeldende anbefalinger ville ha blitt henvist til spesialist for videre oppfølging. Vi antar derfor at innføring av IGRA-diagnostikk vil gi betydelige besparelser sammenlignet med dagens anbefalinger. Mer omfattende og eksakte kost-nytte analyser som også inkluderer kostander ved forebyggende behandling bør likevel utføres.

Pålitelige tall på antall personer som har plikt til tuberkuloseundersøkelse etter forskriftens § 3-1 punkt nr 2 og 3 er lite tilgjengelige og har ikke blitt innhentet. Det store volumet av undersøkelser som gjennomføres faller inn under § 3-1 nr 1 og vurdering av omfang er viktigst for denne gruppen.

Oppsummering

IGRA-testene representerer et stort skritt fremover med hensyn til bedre diagnostikk av latent tuberkulose i lavendemiske land. Publiserte studier har vist at både T-SPOT.TB® og QFT-testen er mer spesifikke enn Mantoux-prøve med hensyn til diagnostikk av latent tuberkulose hos BCG-vaksinerte personer. Det er i hovedsak god overensstemmelse mellom de to IGRA-testene med bedre spesifisitet og sensitivitet enn Mantoux-prøve. Mens sensitiviteten for QFT-test ser ut til å være sammenlignbar med Mantoux-prøve for immunkompetente personer

med latent og aktiv tuberkulose, synes T-SPOT.TB® å være noe mer sensitiv for denne gruppen.

Både QFT-og T-SPOT.TB®-testen er mer sensitiv enn Mantoux-prøve hos immunsvekkede pasienter. T-SPOT.TB®-testen gir en noe høyere sensitivitet med færre ikke-konklusive svar for denne gruppen og små barn med et umodent immunsystem. Mangel på diagnostisk gullstandard for latent tuberkulose gjør det derimot vanskelig å konkludere endelig med hensyn til ulik sensitivitet for de to testene.

De viktigste områdene for bruk av IGRA-tester vil være målrettet screening av definerte risikogrupper, smitteoppsporing ved utbrudd og overvåking i forbindelse med immunsuppresjon. Implementering av IGRA-tester som en del av utredningen vil gi bedre grunnlag for å vurdere hvilke personer som bør tilses av spesialist og som kan være målgruppe for forebyggende behandling. Hverken IGRA-testene eller tuberkulinprøve differensierer mellom latent infeksjon og aktiv tuberkulose. De nye testene kan likevel supplere etablerte diagnostiske metoder for påvisning av aktiv tuberkulose.

Det anbefales at QFT-testen velges som hovedmetode og at den på spesielle indikasjoner inngår som en del av tuberkuloseundersøkelsen. Selv om T-SPOT.TB®-testen er mer sensitiv for visse grupper, er den langt mer arbeidskrevende og således dyrere. Indikasjon for T-SPOT.TB®-testen bør vurderes av spesialisthelsetjenesten i det enkelte tilfelle.

Det anbefales at QFT-testen i hovedsak benyttes som et supplement til Mantoux-prøve i diagnostikk av latent TB. I noen tilfeller vil det være berettiget med QFT-testen alene, f.eks hos personer som tidligere har vært hyppig undersøkt med tuberkulin og ”boosting” av tuberkulinreaksjon er forventet, hvor immunsvekkelse er kjent eller mistenkt eller hvor det er spesielt viktig å få rask klarhet i om en person er smittet etter eksposisjon. Hvorvidt IGRA-tester kan erstatte Mantoux-prøve bør vurderes først etter at man har fått mer kunnskap om testene i klinisk arbeid og i studier. Det er nødvendig med videre studier av IGRA-tester brukt på barn, gravide, ved ekstrapulmonal tuberkulose og ved ulike former av immunsvekkelse. Det må også kartlegges hvorvidt testene kan brukes prognostisk med tanke på risiko for utvikling fra latent til aktiv sykdom eller ved monitorering av behandling.

Ved implementering av IGRA-testene må det tas høyde for at dette kan skje gradvis. Spesialisthelsetjenesten bør i denne perioden kunne ta imot henvisninger basert på hittil gjeldene retningslinjer uten medfølgende svar på IGRA-test og selv tilby IGRA-tester som en del av den videre utredningen.

Referanser:

- 1) MSIS-rapport 2006; 34: 33.
- 2) Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. National Institute for Health and clinical Excellence, Clinical guideline 33. NICE, London, UK 2006.
- 3) CDC. Guidelines for using QuantiFERON-TB. MMWR 2005; Vol 54 (RR-15): 49-55
- 4) Luca Richeldi, An Update on the Diagnosis of Tuberculosis Infection *Am J Respir Crit Care Med* Vol 174. pp 736–742, 2006)
- 5) Ferrara G et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006; 367:1328–1334.
- 6) Lee JY, Comparison of two commercial interferon gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006;28:24–30.
- 7) Arend S et al. Comparison of Two Interferon-Gamma Assays and Tuberculin Skin Test for Tracing TB Contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Dec 14.
- 8) FDA. Summary of safety and effectiveness 2004.
- 9) Brock I .Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 170. pp65, 2004.
- 10) Ewer K, Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1168-73.
- 11) Chapman AL et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS* 2002 22;16(17):2285-93.
- 12) Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M-tuberculosis specific interferon-gamma test. *Respiratory Research* 2006; 7.
- 13) Rangaka MX et al. The Effect of HIV-1 infection on T cell based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Mar 1;175(5):514-20.
- 14) Connell T, et al. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 2006; 61: 616-20.
- 15) Soysal 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 Oct 22-28;366(9495):1443-51.
- 16) Hill PC et al. Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in health children exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Pediatrics* 2006; 117: 1542-48.
- 17) Liebeschuetz S et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004; 364: 2196-2203.
- 18) Starke JR. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection in children. *Pediatric Infect Dis J* 2006; 25: 941-2.
- 19) Lalvani A et al. Enumeration of T cells specific for RD1 encoded antigens suggest a high prevalence of latent *mycobacterium tuberculosis* infection in healthy urban Indians. *J. Infectious Diseases* 2001, 1;183(3):469-77.
- 20) Doherty TM et al, Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J. Clin Microbiol* 2002;40(2):704-6.
- 21) Dewan, P et al, Feasibility, acceptability and cost of tuberculosis testing by whole-blood interferin-gamma assay. *BMC Infectious Diseases*, 2006;6:47.
- 22) Wrighton-Smith P et al. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J*. 2006 Jul;28(1):45-50.