

## En mulig afløser til Mantoux-test efter 97 år

Læge Pernille Ravn, e-mail: pravn@dadlnet.dk,  
læge Inger Brock, cand.med.vet. Peter Andersen &  
cand.scient. Karin Weldingh

Siden 1908 har over en milliard mennesker fået foretaget en Mantoux-test med tuberkulin-*purified-protein derivative* (PPD). Mantoux-testen anvendes som led i udredning af patienter, hos hvem man havde mistanke om tuberkulose, som led i smitteopsporing eller screening for latent tuberkuloseinfektion (LTBI), og det på trods af de mange problemer, der er forbundet med dens anvendelse. Det kræver øvelse at foretage en Mantoux korrekt, at aflæse og at fortolke resultatet, og personen skal komme tilbage til aflæsning efter 72 timer. Dertil kommer, at Mantoux-testen hverken er særlig sensitiv eller specifik: f.eks. kan tidligere vaccination med *Mycobacterium bovis*-Bacille Calmette Guerin (BCG) eller smitte med *M. avium* resultere i en positiv Mantoux-test. Tuberkulin-PPD består af mange forskellige proteiner, som findes i en bred vifte af mykobakterier inklusive *M. bovis*-BCG og *M. avium*. Mantoux-test sammen med røntgen af lungerne og en god anamnese har hidtil været de eneste metoder, der var til rådighed til at undersøge, om en person var smittet med tuberkulose, men to nye in vitro-test baseret på genkendelse af *M. tuberculosis*-specifikke antigener er nu tilgængelige.

På Statens Serum Institut har man længe arbejdet på at udvikle en forbedret og specifik diagnostisk test for tuberkulose [1]. En række proteiner fra *M. tuberculosis* er blevet screenet, og resultatet er, at man har identificeret og karakteriseret to *M. tuberculosis*-specifikke antigener, Early Secretory Antigen

Target 6 (ESAT6) og Culture Filtrate Protein 10 (CFP10), som genkendes hyppigt af tuberkulosepatienter. Disse antigener er helt unikke ved deres specificitet; genet for ESAT6 og CFP10 findes kun i *M. tuberculosis*-komplekset og ganske få andre mykobakterier, men ikke i *M. bovis*-BCG-vaccinestammen eller *M. avium* (Tabel 1).

In vitro-genkendelse af de specifikke antigener resulterer i produktion og frigivelse af interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), som kan måles. Et fuldblods-*assay* baseret på frigivelse af IFN- $\gamma$  efter 16-24 timers stimulation med ESAT6 og CFP10 er udviklet, og nu kommercielt tilgængeligt til diagnostik af *M. tuberculosis*-infektion: Quantiferon TB-Gold Cellestis (QFT-TB). Denne test udbydes af Mykobakteriologisk Laboratorium, Statens Serum Institut. Et andet principielt ligeværdigt testsystem er også kommercielt tilgængeligt. Det er dog mere teknologikrævende. Der skal anvendes oprensede mononukleære celler, som stimuleres med ESAT6 og CFP10, hvorefter antallet af IFN- $\gamma$ -producerende celler tælles (T SPOT-TB, Oxford Immunotech).

### Sensitivitet og specificitet

IFN- $\gamma$ -testen har en sensitivitet ved diagnostik af tuberkulose på >85%, og ved ekstrapulmonal og mikroskopinegativ tuberkulose er sensitiviteten formodentligt endnu højere [2, 3]. Testen kan i sin nuværende udformning ikke skelne patienter, der er syge på grund af *M. tuberculosis*, fra raske personer, som er smittede med *M. tuberculosis*. Blandt i øvrigt raske personer har testen i lavendemiske områder en meget høj specificitet på 95-99% i modsætning til Mantoux-testen, og med den kan man skelne personer med en positiv Mantoux, som er smit-

**Tabel 1.** Det ses hvordan Genet for Early Secretory Antigen Target 6 (ESAT6) og Culture Filtrate Protein 10 (CFP10) findes i mykobakterier tilhørende *M. tuberculosis*-komplekset, men ikke i *M. bovis* Bacille Calmette Guerin (BCG)-vaccinestammen, samt i hvilke andre mykobakterier genet er fundet.

Tuberkulosekompleks	Antigen		Atypiske mykobakterier	Antigen	
	ESAT6	CFP10		ESAT6	CFP10
<i>M. tuberculosis</i> . . . . .	+	+	<i>M. abscessus</i>	-	-
<i>M. africanum</i> . . . . .	+	+	<i>M. avium</i>	-	-
<i>M. bovis</i> . . . . .	+	+	<i>M. branderi</i>	-	-
			<i>M. celatum</i>	-	-
BCG substrain			<i>M. chelonae</i>	-	-
gothenburg . . . . .	-	-	<i>M. fortuitum</i>	-	-
moreau . . . . .	-	-	<i>M. gordonii</i>	-	-
tice . . . . .	-	-	<i>M. intracellulare</i>	-	-
tokyo . . . . .	-	-	<i>M. kansasii</i>	+	+
danish . . . . .	-	-	<i>M. malmoense</i>	-	-
glaxo . . . . .	-	-	<i>M. marium</i>	+	+
montreal . . . . .	-	-	<i>M. oenavense</i>	-	-
pasteur . . . . .	-	-	<i>M. scrofulaceum</i>	-	-
			<i>M. smegmatis</i>	-	-
			<i>M. szulgai</i>	+	+
			<i>M. terrae</i>	-	-
			<i>M. vaccae</i>	-	-
			<i>M. xenopi</i>	-	-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

tede med *M. tuberculosis*, fra personer, som er BCG-vaccinerede eller *M. avium*-inficerede. I de fleste studier i tuberkuloselavincidensområder finder man således, at kun 1-5% af i øvrigt raske, BCG-vaccinerede, ikkeeksponerede kontrolpersoner er positive ved IFN- $\gamma$ -testen [2-5].

### Smitteopsporing

I engelske og danske studier er der fundet en tydelig sammenhæng mellem risiko for at være blevet smittet med *M. tuberculosis* og et positivt resultat af IFN- $\gamma$ -testen [4, 5]. På et gymnasium i Thisted blev QFT-TB-testen og Mantoux-testen anvendt i forbindelse med udredningen af et udbrud af smitsom tuberkulose. Mantoux-testen kunne i denne situation anvendes som reference, fordi der var tale om ikkevaccinerede og ikke tidligere eksponerede, danskfødte unge. Det viste sig her, at QFT-TB-testen var lige så god som Mantoux-testen til påvisning af nylig tuberkulosesmitte [4].

### Diagnostik af latent tuberkulose

Ved immunsuppression på grund af human immunodefekt-virus (hiv) eller behandling med de nye tumornekrosefaktor  $\alpha$ -hæmmere er der en kraftigt øget risiko for reaktivering af LTBI. Der er beskrevet et tilfælde af fatal tuberkulose under immunsuppressiv behandling hos en patient, som var Mantoux-negativ, men viste sig at være QFT-TB-positiv [3]. Med den nye test er der mulighed for at screene kandidater til immunsuppressiv behandling samt hiv-positive for LTBI og eventuelt tilbyde forebyggende tuberkulosebehandling.

### Anvendelse i højendemiske grupper

I tuberkulosehøjendemiske områder, hvor der er en høj prævalens af LTBI, har man fundet at >30% af ellers raske individer var QFT-TB-positiv i modsætning til 1-5% i tuberkuloselavendemiske områder. Specificiteten ved undersøgelse for aktiv tuberkulose i disse højendemiske områder eller i grupper af personer med høj risiko for tuberkulosesmitte vil være lavere, fordi flere er smittede med *M. tuberculosis* og dermed QFT-TB-positiv uden at have aktiv tuberkulose.

### Immunsuppression

Da testen er baseret på aktivering af T-celler, må man formode, at den hos immunsupprimerede personer i lighed med Mantoux-testen er mindre sensitiv. Dette spørgsmål er dog endnu ikke afklaret, og i enkelte studier findes, at in vitro-testen er mere sensitiv end hudtesten.

### Fremtidig anvendelse af IFN- $\gamma$ -testen

De nye antigenspecifikke test spås en stor rolle i miljøundersøgelser, til screening for LTBI, til diagnostik af især ekstrapulmonal og mikroskopinegativ tuberkulose samt til epidemiologiske studier. Ved mistanke om aktiv tuberkulose kan denne test være et supplement i den diagnostiske udredning, men bør aldrig erstatte mikrobiologisk undersøgelse med dyrkning

og resistensbestemmelse. Større studier, som kan dokumentere testens værdi blandt immunsupprimerede personer samt i områder med høj forekomst af aktiv og latent tuberkulose, er undervejs.

### Litteratur

1. Andersen P, Munk ME, Pollock JM et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099-10.
2. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F et al. Specific detection of tuberculosis infection with an Interferon-gamma based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9.
3. Ravn P, Munk M, Andersen AB et al. A prospective evaluation of a whole blood test using *M. tuberculosis* specific antigens, ESAT-6 and CFP-10, for the diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diag Lab Immun* 2005;12:491-6.
4. Brock I, Weldingh K, Lillebæk T et al. Comparison of a new specific blood test and the skin test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9.
5. Ewer K, Deeks J, Alvarez L et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168-73.

### > AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Peter Hovind:

### Initiering, progression og remission af diabetisk nefropati

Disputatsen er baseret på otte originalarbejder, der alle er udgået fra Steno Diabetes Center. Formålet med undersøgelserne var at evaluere risikofaktorer for udvikling og progression af diabetisk nefropati. Den kumulative incidens af diabetisk nefropati og proliferativ retinopati gennem de seneste årtier blev undersøgt, og et signifikant fald fra 40% til 15% efter 20 års diabetesvarighed blev påvist. Mikroalbuminuri er en anerkendt risikofaktor for udvikling af diabetisk nyresygdom, dog er der rapporteret forekomst af spontan regression af mikroalbuminuri. I en incidenskohorte af patienter med type 1-diabetes, forekom spontan permanent regression til normoalbuminuri dog sjældent, og mikroalbuminuri er fortsat den bedst dokumenterede prädiktor for udvikling af diabetisk nefropati. I den undersøgte incidenskohorte viste det sig, at allerede kort tid efter debut af diabetes var: øget urin-albuminudskillelse inden for normalområdet, køn (at være mand), forhøjet blodtryk, høj HbA<sub>1C</sub> og lav højde prädiktorer for senere udvikling af persisterende mikroalbuminuri. Fremtidige studier vil vise, om tidlig behandling af blodtryk, såvel som urin-albumin-udskillelse, kan øge effektiviteten af primær forebyggelse af diabetisk nyresygdom.

Identifikation af risikofaktorer for progression af nyresygdom er af afgørende betydning for udvikling af nye, effektive behandlingsprincipper, der kan udskyde og på sigt endda forebygge udvikling af kronisk nyreinsufficiens. Ved at undersøge 301 type 1-diabetes-patienter med nefropati, fandtes forhøjet blodtryk, albuminuri, og kolesterol samt dårlig glykæmisk kontrol som værende selvstændige risikofaktorer for tab