

**KORRESPONDANCE:** *Andrea Browatzki*, Lunge- og Hjertemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: browatzki@hotmail.com

**ANTAGET:** 30. oktober 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

1. Dahl R, Bæk K, Iversen MP et al. Tuberkulose – en praktisk vejledning. Diagnostik, behandling og miljøundersøgelse. København: Den Almindelige Danske Lægeforening 2000:1-8.
2. Kok-Jensen A, Pedersen JT, Taudorf E et al. Det Nationale Tuberkuloseprogram og forslag til klinisk håndtering af TB. København: Den Almindelige Danske Lægeforening 2000:1-20.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 33. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and Measures for its Prevention and Control. www.nice.org.uk/CG033 2006 (21. oktober 2008).
4. Raviglione Mario C, O'Brien Richard J, "Chapter 158. Tuberculosis" (Chapter). Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition. www.accessmedicine.com.ep.fjernadgang.kb.dk/content.aspx?alD= 28951070? (21. oktober 2008)
5. Seersholm N, Seefeldt T, Andersen LS et al. Retningslinjer for undersøgelse for latent og aktiv tuberkulose forud for behandling med TNF-a hæmmere. www.lungemedicin.dk/guidelines/tb-tnf-alfa-final.pdf (21. oktober 2008).
6. Mazurek GH, Weis SE, Moonan PK et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-g release assays in the persons with suspected tuberculosis. CID 2007;45:837-45.
7. Diel R, Forssbohm M, Loytved G et al. [Recommendations for environmental contact tracing in tuberculosis. German Central Committee against Tuberculosis]. Gesundheitswesen 2007;69:488-503.
8. Braendli O, Desgrandchamps D et al. Handbuch Tuberkulose. Swiss Lung League. Bundesamt für Gesundheit 2007. 1-80. www.tbinfo.ch/uploads/media/Handbuch\_Tuberkulose\_d\_140507.pdf (21. oktober 2008).
9. Ravn P, Munk ME, Andersen AB et al. Prospective evaluation of a whole-blood test using Mycobacterium tuberculosis-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. Clin Diagn Lab Immunol 2005;12:491-6.
10. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P et al. Guidelines for using the QuantiFERON-TB gold test for detecting mycobacterium tuberculosis infection, United States. MMWR Recomm Rep 2005;54:49-55.
11. TUBERCULOSIS. Clinical diagnosis and Management of tuberculosis, and measures for its prevention. London: Royal College of Physicians. 2006. www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/dfb1d46a-bc32-4538-b631-1d82f4b6c8aa.pdf (21. oktober 2008).
12. Rud B, Matzen P, Hilden J. Mål for diagnostiske tests ydeevne. Ugeskr Læger 2005;167:3018-22.
13. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med 2007;146:340-54.
14. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:59-64.
15. Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P et al. Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in Mycobacterium tuberculosis-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment. J Immunol 2001;167:5217-25.
16. Moran-Mendoza O, Marion SA, Elwood K et al. Tuberculin skin test size and risk of tuberculosis development: a large population-based study in contacts. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:1014-20.
17. Menzies D, Joshi R, Pai M. Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:593-605.
18. 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.
19. Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. Chest 2007;131:1424-34.

## Ny test til diagnostik af tuberkulose

Overlæge Pernille Ravn, reservelæge Michala Vaaben Rose, reservelæge Bolette Søborg & overlæge Åse Bengård Andersen

Mantoux-hudtesten var indtil for nylig den eneste indirekte test til diagnostik af infektion med *Mycobacterium tuberculosis*, men der er udviklet et nyt testkoncept, som adskiller sig fra denne ved at være blodprøvebaseret og ved at testantigenerne er langt mere artsspecifikke end ved det konventionelle tuberkulin *purified protein derivative* (PPD) [1, 2]. Der er markedsført to analyser, som begge er baseret på måling af den mængde interferon (IFN)- $\gamma$ , en testpersons lymfocytter frigiver efter in vitro-stimulation med *M. tuberculosis*-specifikke antigener. Samlet betegnes disse assays som *interferon gamma release assays* (IGRA). De to IGRA er principielt ens, men der er tekniske og logistiske forskelle (Tabel 1). Begge analyser vil kunne få en betydende rolle som led i udredning for aktiv tuberkulose (TB), til smitteopsporing især blandt bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccinerede, til screening af patienter før immunsuppressiv behandling med f.eks. tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ -hæmmere og til epidemiologiske studier. I det følgende gennemgås fordele og ulemper ved og uafklarede spørgsmål om

disse to assays som vi vurderer, vil være tuberkulienets afløser.

### INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAYS TIL DIAGNOSTIK AF AKTIV TUBERKULOSE

Diagnostik af aktiv TB er baseret på påvisning af den levende sygdomsfremkaldende bakterie, *M. tuberculosis*. Da det langtfra altid er muligt at påvise bakterierne, især ikke ved ekstrapulmonal TB, anvender man i klinisk praksis ofte en diagnostisk algoritme, hvori der indgår anamnese, kliniske, radiologiske og histologiske fund samt resultatet af Mantoux-hudtest, og i denne algoritme vil IGRA kunne spille en rolle. Antallet af publikationer om de nye IGRA er steget eksponentielt, og i en metaanalyse fra 2007 [3] har man gennemgået sensitivitets- og specificitetsdata fra forskellige studier i perioden frem til oktober 2006. I metaanalysen blev der fundet en vægtet sensitivitet af de to markedsførte IGRA, T-SPOT-TB (Oxford Immunotech, Storbritannien) og QuantiFERON-TB (Cellestis, Australien) (QFT) på henholdsvis 88% (95% sikkerhedsinterval (SI): 81-95%) og 76% (SI:

### STATUSARTIKEL

Herlev Hospital,  
Infektionsmedicinsk  
Enhed, Medicinsk  
Afdeling O 107,  
Teule Hospital,  
Børneafdelingen,  
Tanga Tanzania,  
Statens Serum Institut,  
Mykobakteriologisk  
Laboratorium, og  
Rigshospitalet,  
Epidemiafdeling M

TABEL 1

Sammenligning mellem Mantouxhudtest Quantiferon-TB Gold-In Tube og T-SPOT-TB.

Navn	Mantouxhudtest	Quantiferon-TB Gold In-Tube <sup>a</sup>	T-SPOT-TB-test
Testmedium	In vivo intrakutan injektion	In vitro uldblod	In vitro oprensede mononukleære celler
Antigener	Tuberkulin oprenset proteinderivat	Stimulation in vitro i vacutainerrør indeholdende ESAT-6, CFP-10, TB 7.7 og fytohemagglutinin	Stimulation in vitro i 1-ml-brønde af oprensede lymfocytter med ESAT-6, CFP-10 og PHA
Målemetode	Diameter af induration i mm	Koncentration af IFN- $\gamma$ (IU/ml) ELISA	Antal IFN- $\gamma$ -producerende T-celler ( <i>spot forming units</i> ) pr. 250.000 celler ELISPOT
Blodmængde	0	3 ml	Voksne og børn $\geq$ 10 år: 8 ml børn 2-9 år: 4 ml børn < 2 år: 2 ml immunsupprimerede: 16 ml
Tidsramme fra blodprøvetagning – til håndtering i laboratoriet <sup>a</sup>		Vacutainerrør kan opbevares ved stuetemperatur i 16 timer inden inkubation	Maks. 8 timer ved stuetemperatur
Inkubation	48-72 timer in vivo	16-24 timer ved 37 °C	16-20 timer ved 37 °C og 5% CO <sub>2</sub>
Hvornår er en test positiv?	Variierende skæringsværdi afhængig af alder, tidligere BCG, immun tilstand og patientens risiko for at få TB	Når koncentration af IFN- $\gamma$ $\geq$ 0,35 IU/ml efter antigenstimulation fratrukket koncentrationen i den negative kontrol og >25% højere end den negative kontrolbrønd	Når antal <i>spots</i> $\geq$ 6 pr. 250.000 celler fratrukket antallet <i>spots</i> i den negative kontrolbrønd
Hvornår er en test inkonklusiv?	Kan ikke bestemmes, da der ikke er nogen test for anergi (tidligere anvendtes f.eks. Candida som kontrol for anergi)	Når koncentrationen efter PHA-stimulation < 0,5 IU/ml og efter antigenstimulation < 0,35 IU/ml (begge fratrukket negativ kontrol) eller når koncentrationen af den negative kontrol > 8,0 IU/ml	Når den positive kontrol < 20 spots
Sensitivitet aktiv TB	40% (spændvidde: 25-56%) 15 mm 72% (spændvidde: 70-83%) 10 mm	76% (spændvidde: 70-83%)	88% (spændvidde: 81-95%)
Specificitet	85% (spændvidde: 96-100%)	97% (spændvidde: 95-99%)	92% (spændvidde: 88-95%)
Ikke BCG-vaccinerede	56% (spændvidde: 34-78%)	97% (spændvidde: 95-99%)	92% (spændvidde: 88-95%)
BCG-vaccinerede	Risiko for booster-effekt	Intet problem	Intet problem
Gentagne test			
Pris for indkøb af reagenser	Ca. 10 kr.	300 kr.	300 kr.
Pris inkl. laboratorie- og personaleudgifter	Lokale forskelle	750 kr. Statens Serum Institut	Udbydes ikke i Danmark
Producent	Statens Serum Institut, Danmark	Cellestis, Australien	Oxford Immunotec, Oxford, Storbritannien
Reference	www.ssi.dk	www.Cellestis.com	www.oxfordimmunotec.com

TB = tuberkulose; QFT = Quantiferon-TB; BCG = bacille Calmette-Guérin; PHA = fytohemagglutinin; IFN = interferon; IU = internationale enheder.

a) Blodprøver til T-SPOT og QFT (heparinversionen) skal opbevares ved stuetemperatur og skal være i laboratoriet i løbet af maks. otte timer med henblik på videre oprensning og stimulation, da cellerne ellers tager skade. QFT-IT er mere robust, idet blodprøven tages direkte i vacutainerrør, der indeholder antigener, og rørene skal blot nå en inkubator inden for 24 timer. Quantiferon TB-Gold-heparinversionen er ikke nævnt her, da den er ved at blive udsluset til fordel for In Tube-versionen.

70-83%), undersøgt hos patienter med påvist eller sandsynlig TB. Til sammenligning var sensitiviteten af den konventionelle hudtest 72% (SI: 50-59%) og 40% (SI: 25-56%) med anvendte grænseværdier på 10 eller 15 mm induration. I efterfølgende studier og oversigtsartikler har man fundet lignende resultater [2, 4-10]. Da IGRA er baserede på aktivering af vel-fungerende *M. tuberculosis*-specifikke T-celler, kan den suboptimale sensitivitet delvist forklares med patienternes immunsuppression på grund af den ingangværende infektion eller komorbiditet (alkohol-

forbrug, diabetes, hiv mv.). Alternativt kan man forestille sig, at de specifikke T-celler søger til infektionsfokus i pleurahule, lunger, lymfeknuder eller abscesser, og dermed er der kun få specifikke T-celler cirkulerende i det perifere blod [11]. IGRA kan anvendes som et af flere hjælpemidler i udredningen af patienter med formodet aktiv TB. Selv om sensitivitet og specificitet af IGRA er bedre end sensitivitet og specificitet af hudtesten, er sensitiviteten langt fra perfekt til diagnostik af aktiv TB. Man skal holde sig klart, at man ikke med nogen af de to IGRA kan

skelne mellem patienter, der er syge på grund af *M. tuberculosis*, og raske personer, som er latent inficerede. På grund af den suboptimale sensitivitet hos patienter med aktiv TB bør man ikke alene bruge en negativ IGRA til at udelukke aktiv TB.

### SMITTEOPSPORING OG DIAGNOSTIK AF LATENT TUBERKULOSEINFEKTION

Diagnostik af latent TB-infektion (LTBI) er relevant som led i smitteopsporing, screening af risikogrupper og i epidemiologiske studier. Målet er at identificere personer, der har behov for forebyggende behandling, fordi de er i risiko for at få aktiv TB efter nylig eksposition, eller fordi de skal i behandling med immunsuppressiv medicin som f.eks. TNF- $\alpha$ -hæmmere [12, 13]. Oprenset tuberkulin-PPD har været på markedet siden 1908 og er anvendt hos over en milliard mennesker, men Mantoux-testen begrænses i praksis af lav specificitet blandt de BCG-vaccinerede [2, 12, 14-18] og ringe sensitivitet hos de immunsupprimerede [7, 12, 13, 19-22]. I metaanalysen fandt man en høj specificitet på 97% (SI: 95-99%) for QFT og 92% (SI: 88-95%) for T-SPOT-TB, som var helt uafhængig af BCG-status [3]. Til sammenligning var specificiteten af hudtesten hos BCG-vaccinerede kun 56% (SI: 34-78%) og 98 (SI: 96-100%) blandt ikke-BCG-vaccinerede. I lav- såvel som i højincidenslande har man i talrige studier påvist, at en positiv IGRA er stærkt associeret med risikofaktorer for TB-infektion, f.eks. tæt og langvarig kontakt med en person med smitsom TB, men ikke er associeret med BCG-vaccinationsstatus, hvorimod en positiv hudtest er associeret med både TB-eksposition og tidligere BCG-vaccination [14, 17, 23, 24].

Hidtil har det store spørgsmål været, om der var en øget risiko for at få aktiv TB, hvis man havde en positiv IGRA-test. Det er nu påvist i et tysk studie, at personer med en positiv QFT-test efter eksposition har en øget risiko for at få aktiv TB: I studiet så man, at seks ud af 41 (14,6%) QFT-positive, TB-eksponerede personer, som ikke fik isoniazidprofylakse, fik aktiv TB i løbet af 12-24 måneder efter eksposition. Ingen af de QFT-negative og ingen af de 25 QFT-positive, der tog isoniazidprofylakse fik aktiv TB [15]. Kun 2,3% af 219 hudtestpositive personer fik aktiv TB, og alle disse var QFT-positive.

I et prospektivt studie fulgte man 830 QFT-IT-testede hiv-positive og fandt, at 8,6% af QFT-IT-positive patienter udviklede aktiv TB i løbet af 1-2 år efter, at prøven var taget, hvorimod ingen af 739 med en negativ QFT-test udviklede TB. Disse to studier tyder på en meget høj negativ prædiktiv værdi blandt immunkompetente raske og velbehandlede hiv-positive patienter fra et lavendemisk område.

Disse to studier og resultaterne af et tidligere studie fra Etiopien [26] tyder på, at der er en øget risiko for at få TB ved en positiv IGRA. I to store studier fra henholdsvis Gambia [27] og Tyrkiet fandt man en lille, men signifikant øget risiko for at udvikle aktiv TB, hvis man var IGRA- eller hudtestpositiv. Man fandt her, at en del personer med en negativ IGRA eller en negativ hudtest også fik aktiv TB. Den her fundne lavere negative prædiktive værdi i et høj- og mesoendemisk område kan forklares med stor risiko for reinfektion i observationsperioden eller lavere sensitivitet end forventet pga. komorbiditet og alder: I Gambia var en del af personerne hiv-positive, i Tyrkiet var der tale om børn. I Danmark har vi anvendt hudtest som redskab til smitteopsporing, og vi har i praksis ikke kunnet tilbyde BCG-vaccinerede med en positiv hudtest andet end røntgenkontrol med henblik på at udelukke aktiv TB. Der er dog ingen tvivl om, at der blandt voksne i Danmark er mange, der har en falsk positiv hudtest på grund af BCG-vaccination. Vi har f.eks. fundet, at 33% af i øvrigt raske personer, der var ansat i sygehusvæsnet, havde en positiv hudtest, hvorimod kun 1,2% havde en positiv QFT-test [16], og samme forskelle mellem



### FAKTABOKS

#### Interferon gamma release assays versus Mantoux-test

*Interferon gamma release assays* (IGRA) er mere specifikke for tuberkulose (TB), end hudtesten er, og er ikke påvirket af tidligere bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccination eller *Mycobacterium avium*-eksposition. IGRA er mere sensitiv hos immunkompromitterede personer.

#### Interferon gamma release assays og diagnostik af aktiv tuberkulose

Vil kunne anvendes som supplement til anden udredning, men bør aldrig erstatte mikroskopi og dyrkning. Med IGRA kan man ikke skelne mellem aktiv og latent TB-infektion og en negativ IGRA udelukker ikke aktiv TB. Sensitiviteten ved aktiv TB kan være nedsat ved immunsuppression og svær TB.

#### Interferon gamma release assays og screening for latent tuberkulose før behandling med tumornekrosefaktor- $\alpha$ -hæmmere

Med IGRA identificerer man nogle patienter, som ikke ville være diagnosticeret korrekt med hudtest alene. Det bør derfor anbefales at inkludere en af de to IGRA som screeningsværktøj hos denne sårbare patientgruppe.

#### Smitteopsporing blandt i øvrigt raske

Ny screeningsmulighed til voksne BCG-vaccinerede. Ved screening af unge uvaccinerede er der ikke stor forskel i sensitivitet og specificitet på hudtest og IGRA, og valget af test må baseres på en samlet vurdering af pris, logistik, risiko mv.

#### Epidemiologi

Velegnet til at identificere nyligt smittede med, til epidemiologisk overvågning og f.eks. til beregning af den årlige infektionsrisiko hos børn og unge.

#### Immunsupprimerede patienter og børn

En negativ eller inkonklusiv test hos en immunsupprimeret patient eller et spædbarn < 2 år kan ikke alene bruges til at afkræfte mistanke om infektion med, hvorimod et positiv svar er brugbart. Ved tvivl om mulig teknisk fejl bør testen gentages.

hudtest og IGRA er dokumenteret fra flere lav- og mellemendemiske lande [17, 23, 29, 30].

På grund af den høje specificitet har IGRA et stort potentiale til diagnostik af LTBI, specielt i områder hvor hudtesten ikke kan anvendes på grund høj BCG-vaccinationsdækning. IGRA vil kunne bruges til at identificere den fraktion af de hudtestpositive personer med, som reelt er smittede, og dermed vil vi kunne målrette den forebyggende behandling til den relevante risikogruppe og spare unødige medicin, røntgenundersøgelser og kontrolbesøg. Der er ingen tvivl om, at der nu er en optimeret mulighed for at screene for LTBI blandt de BCG-vaccinerede. Ved screening af uvaccinerede børn og unge er der mindre forskel i specificitet mellem hudtest og IGRA, og valget af test må derfor baseres på andre omstændigheder såsom pris, logistik mv.

### EPIDEMIOLOGI

Resultater af hudteststudier har givet anledning til det udsagn, at en tredjedel af verdens befolkning er smittede. I Danmark ved vi, at prævalensen af LTBI målt vha. QFT spænder fra < 1% blandt ueksponerede gymnasieelever [31] og 13% af hiv-positive personer fra Afrika syd for Sahara [32] til 85-95% af patienter med påvist TB [33]. I Grønland er TB et stigende problem, og der er områder, hvor op imod 10% af de 10-16-årige er IGRA-positive, hvilket tyder på aktiv smittespredning. Blandt voksne, der er født og opvokset i Afrika, er prævalensen af LTBI målt med QFT eller TSPOT omkring 50% [8, 22, 34]. Da man med IGRA ikke kan skelne mellem aktiv og latent TB, er de mindre velegnede til diagnostik af aktiv TB i disse områder. IGRA ser dog ud til at kunne anvendes til at identificere nyligt smittede børn med, til epidemiologisk overvågning og til beregning af den årlige infektionsrisiko specielt hos børn og unge.

### INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAYS OG IMMUNSUPPRESSION

Resultat af hudtesten er påvirket af høj alder [6], lavt CD4-celletal [19, 35, 36] og anden immunsuppression [12, 13, 20, 37]. Der er en stærk korrelation mellem CD4-celletal og IFN- $\gamma$ -produktion efter fytohæmagglutinin (PHA)-stimulation [32, 35, 38] og efter antigenstimulation [35, 36], og dette vil også påvirke sensitiviteten af IGRA [36]. IGRA omfatter i modsætning til hudtesten en kontrol for anergi (PHA-stimulation), og hvis der ikke produceres IFN- $\gamma$  efter inkubation med PHA, skyldes det enten, at patienten er anerg eller en teknisk fejl, og testen er »inkonklusiv«. I IGRA er der dermed i modsætning til i hudtest inkluderet en kontrol, så man kan undgå falsk negative test. Hiv-inficerede

med T-celle-defekt i form af lavt CD4-tal og patienter, der er i TNF- $\alpha$ -hæmmerbehandling, har en øget forekomst af inkonklusive IGRA-test-resultater [5, 7, 24, 32, 35, 36, 38, 39], men der mangler studier, der dokumenter, hvor meget sensitiviteten påvirkes, og hvilken grad af immundefekt der gør IGRA-testen uanvendelig.

I foreløbige studier har man påvist, at en ikke ubetydelig del af de patienter, som skal påbegynde TNF- $\alpha$ -hæmmerbehandling og er hudtestnegative, har en positiv IGRA [20, 24, 39]. Grundet den høje specificitet må man konkludere, at disse IGRA-positive patienter reelt er latent inficerede og dermed i højeste risiko for at få TB. Hos netop denne gruppe kan hudtesten ikke bruges til diagnostisering af de patienter, som er i størst risiko for at få TB, og på baggrund af allerede nævnte studier og vores egne data må vi anbefale, at IGRA fremover anvendes som led i screening for LTBI hos patienter, der skal i behandling med TNF- $\alpha$ -hæmmere.

### BØRN

Der har været bekymring om sensitivitet af IGRA hos børn, men resultaterne af de foreløbige studier med denne gruppe peger på, at IGRA har en god performance [4, 40, 41]. I et tysk studie fandt man en sensitivitet og en specificitet for TB-adenitis hos børn (4-85 måneder gamle) på hhv. 98% og 100%, og med IGRA skelnede man mellem *M. avium*-adenitis og TB-adenitis med en positiv og en negativ prædiktiv værdi på hhv. 96% (spændvidde: 82-100%) og 98% (spændvidde: 87-100%) [40, 41]. I Grønland er IGRA uden problemer blevet anvendt til at undersøge 2.200 børn i skolealderen med. I et andet studie med børn i et TB-højendemisk område har man påvist, at der trods høj forekomst af LTBI er mulighed for at udnytte IGRA til at identificere smittede børn med henblik på evt. profylaktisk behandling. I dette studie fra Nigeria var IGRA stærkt associeret med graden af TB-eksposition, idet 74% af de børn, der havde tæt kontakt til sputum-mikroskopipositive voksne, var smittede (QFT-IT-positive) mod kun 10% ( $p < 0,05$ ) i gruppen af ikkeeksponerede børn, samtidig var QFT-IT mere sensitiv end hudtesten, nemlig 74% vs. 50% ( $p < 0,05$ ) [41]. Der er indtil nu intet, der tyder på, at testen skulle fungere dårligere hos børn og unge med et i øvrigt normalt immunforsvar. Nyfødte og spædbørn op til to år er immunologisk umodne, og en særskilt undersøgelse af denne aldersgruppe vil være påkrævet. En positiv reaktion vil være valid, men et negativt resultat kan tilskrives aldersbetinget anergi.

### QUANTIFERON VERSUS T-SPOT

Der foreligger få studier [42, 44, 45], hvori man

direkte sammenligner sensitiviteten af de to analyser i veldefinerede patientgrupper med relevant guldstandard, og det er derfor svært at drage entydige konklusioner om, hvilken test der er bedst. Det er opfattelsen, at T-SPOT-testen har færre inkonklusive testresultater og er mere sensitiv end QFT-testen [3, 43], hvilket kan forklares med valg af grænseværdier for et positivt respons, eller ved at man med T-SPOT testen anvender et fast antal oprensede lymfocytter pr. test, hvorimod QFT-testen baseres på fuldblod, uden at der justeres for varierende celletal. Hvor sensitiviteten af T-SPOT i nogle studier synes at være højere, tyder resultaterne af andre studier på, at T-SPOT har en lavere specificitet [3], hvilket diskuteres i en opdateret metaanalyse af samme forfattere (45).

### KONKLUSION

De to IGRA vil kunne få en betydende rolle som led i udredningen for aktiv TB, smitteopsporing især blandt BCG-vaccinerede, screening af patienter før immunsuppressiv behandling med f.eks. TNF- $\alpha$ -hæmmere og epidemiologiske studier. I flere lande har man udarbejdet retningslinjer for anvendelse af IGRA, og danske retningslinjer er under udarbejdelse.

**KORRESPONDANCE:** Pernille Ravn, Infektionsmedicinsk Enhed, Medicinsk Afdeling O 107, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: pravn@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 13. marts 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Pernille Ravn har været inviteret foredragsholder for Cellstis i 2006 og 2007. Ase Bengård Andersen er medopfinder af et patent vedrørende diagnostisk anvendelse af ESAT-6, som er overdraget til Statens Serum Institut. Bolette Sjøborg og Michala Vaaben Rose: ingen interessekonflikter

Siden denne artikel blev accepteret i Ugeskrift for Læger, er der offentliggjort et stort antal studier og oversigtsartikler om emnet. Nyere referencer kan fås ved henvendelse til forfatterne.

### LITTERATUR

3. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.
12. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-51.
15. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K et al. Predictive value of a whole-blood IFN-gamma assay for the development of active TB disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1164-70.
16. Soborg B, Andersen AB, Larsen HK et al. Detecting a low prevalence of latent tuberculosis among health care workers in Denmark detected by M. tuberculosis specific IFN-gamma whole-blood test. *Scand J Infect Dis* 2007;39:554-9.
21. Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R C et al. Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:514-20.
30. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B et al. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. *Respir Res* 2006;7:56.
33. Luetkemeyer AF, Charlebois ED, Flores LL et al. Comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:737-42.
38. Detjen AK, Keil T, Roll S et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:322-8.
39. Nakaoka H, Lawson L, Squire SB et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1383-8.
40. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:618-27.

# Det myelodysplastiske syndrom og autoimmunitet

Reservelæge Stig Borbjerg Laursen, praksisreservelæge Maja Østergaard Nielsen & overlæge Hans Carl Hasselbalch

### RESUME

**INTRODUKTION:** Ved det myelodysplastiske syndrom (MDS) er der beskrevet en øget forekomst af autoimmune sygdomme. Formålet med denne undersøgelse var retrospektivt at vurdere, om dette kunne genfindes blandt danske patienter. Samtidig belyses en eventuel sammenhæng mellem autoimmun komorbiditet og *French-American-British Classification of Myelodysplastic Syndrome* (FAB)- og karyotype.

**MATERIALE OG METODER:** Undersøgelsen bygger på en retrospektiv journalgennemgang. Materialet blev fundet i Fyns Amts Sygehushærens Patientregister. Patienter, der var diagnosticeret med MDS i perioden 2001-5, blev inkluderet. I alt blev inkluderet 64 patienter. På baggrund af autoimmunstatus blev patienterne inddelt i to grupper: Patienter uden autoimmun komorbiditet og patienter med autoimmun komorbiditet. Sammenligning af grupperne blev foretaget med nonparametrisk statistik.

**RESULTATER:** Der var en signifikant øget incidens af autoimmun

sygdom blandt patienterne. Der fandtes ingen sammenhæng mellem tilstedeværelse af autoimmun sygdom og alder, køn, FAB- eller karyotype.

**KONKLUSION:** Danske patienter med MDS har en signifikant øget forekomst af autoimmun sygdom. Publicerede og egne resultater tyder på, at den autoimmune komorbiditet medfører øget morbiditet og mortalitet. Data tyder desuden på, at behandling af den autoimmune komorbiditet medfører en bedring i patientens MDS.

### ORIGINALARTIKEL

Odense Universitetshospital, Hæmatologisk Afdeling X og Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling S, og Ulstein Legesenter, Norge

Det myelodysplastiske syndrom (MDS) er en samlebetegnelse for en række refraktære anæmiformer, der ofte ledsages af påvirkning i andre cellerækker. Sygdommen opstår på baggrund af en erhvervet defekt i den hæmatopoietiske stamcelle, som medfører myelodysplasi, et øget proliferationspotentiale [1, 2] og