

# Sammenligning af QuantiFERON og hudtest ved mulig tuberkuloseinfektion

Reservelæge Micha Jepsen, læge Tyra Grove Krause, sygeplejerske Dorte Moryl, overlæge Niels Seersholm, klinisk assistent Morten Ruhwald, reservelæge Bolette Søborg, reservelæge Inger Brock & overlæge Pernille Ravn

## RESUME

**INTRODUKTION:** To tilfælde af tuberkulose blev konstateret på et gymnasium. En miljøundersøgelse, der anvendte Mantoux-hudtest (TST) og QuantiFERON TB-Gold In Tube test (QFT), blev gennemført med henblik på at sammenligne anvendelsen af QFT og TST.

**MATERIALER OG METODER:** I alt 787 personer fik tilbudt undersøgelse med TST og QFT, 734 fik sat TST, og 490 fik lavet en QFT-test.

**RESULTATER:** Af de hudtest som blev sat blev 689 (94%) aflæst og 41 (5,9%) var positive. TST var positiv hos 17/603 (2,8%) af eleverne og 24/87 (28%) af de ansatte. I alt fik 490 (62%) foretaget QFT, 11 (2,2%) var positive og fire (0,8%) inkonklusive. QFT var positiv hos 8/419 (1,9%) af eleverne og 3/71 (4,2%) af de ansatte. Overensstemmelsen mellem QFT og TST var moderat blandt eleverne 97% (Kappa: 0,407, konfidensinterval (KI): 0,124-0,689), men ringe blandt de ansatte 68% (Kappa: 0,036, KI -0,102-0,175). De fleste TST- og alle de QFT-positive elever fandtes i tilknytning til indekstilfældet. Der var association mellem positiv TST og bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccination ( $p < 0,05$ ). Kun halvdelen af de QFT-positive (5/10) havde en positiv TST, hvilket indikerer suboptimal sensitivitet af TST.

**KONKLUSION:** De to test fandt lige mange smittede elever, hvorimod TST oftere var positiv blandt personalet. Diskordante resultater understreger, at de to test ikke måler det samme, og at sensitiviteten ikke er ens. Valg af test må baseres på en samlet vurdering af den ønskede sikkerhed og omkostningerne i hvert tilfælde.

Tuberkulose (TB) er på verdensplan en udbredt sygdom, og det antages, at ca. en tredjedel af verdens befolkning er inficeret med bakterien *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). I Danmark er TB en sjælden sygdom med ca. 400 tilfælde årligt. Indtil for nylig var tuberkulinhudtesten (TST) den eneste indirekte test for infektion med MTB. Erfaringerne er mange, men der er alvorlige diagnostiske faldgruber i forhold til logistik og fortolkning af resultaterne. Der er for nyligt markedsført to helt nye diagnostiske test, som er baserede på måling af interferon (IFN)- $\gamma$  produceret af patienternes T-celler efter genkendelse af MTB-specifikke antigener. De to test benævnes også *interferon gamma release assay* (IGRA). I Danmark anvendes nu QuantiFERON-TB-Gold in tube (QFT)

(Cellestis, Victoria, Australien). Det er vist, at en positiv IGRA er associeret til risikofaktorer for TB-infektion, f.eks. tæt og langvarig kontakt med en person med smitsom TB, men ikke til bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccinationsstatus, derimod er en positiv TST, er associeret med både TB-eksposition og tidligere BCG-vaccination [1-8]. IGRA har vist sig anvendelig til smitteopsporing, screening af risikogrupper for latent MTB-infektion (LTBI), epidemiologiske undersøgelser og som supplement til mikrobiologiske undersøgelser ved diagnostik af aktiv TB [3, 4, 9, 10], og der er ikke tvivl om, at IGRA i fremtiden vil afløse TST.

I 2006 blev der konstateret to tilfælde af lunge-TB blandt elever på et gymnasium i København, og det blev besluttet at screene samtlige elever og ansatte med TST for at forebygge yderligere smittespredning. I forbindelse hermed gennemførte vi det aktuelle studie med det formål at sammenligne QFT med TST til diagnostik af smitte med MTB.

## MATERIALE OG METODE

### Undersøgelsespopulation

Ansatte og elever på skolen blev indbudt til at deltage i den aktuelle undersøgelse. Blodprøvetagning og udfyldelse af spørgeskemaer foregik på skolen i løbet af i alt fire dage i januar 2007. Der forelå skriftligt informeret samtykke fra alle deltagere eller fra deres forældre eller værge. Undersøgelsen er godkendt af Datatilsynet (jr. nr. J:2007-41-0020) samt Videnskabetisk komite (jr.nr. KF11 2006-6108 og KF01300471).

### Spørgeskema

Deltagerne besvarede et spørgeskema med oplysninger om køn, alder, BCG-vaccinationsstatus, eget og forældres oprindelsesland samt udlandsophold af mere end seks måneders varighed (Tabel 1). Højrisikolande blev defineret som lande med en TB-incidens på  $> 50/10^5$  pr. år.

### Tuberkulinhudtest

0,1 ml tuberkulin PPD (SSI) blev sat intradermalt på dorsalsiden af vestre underarm af sygeplejersker

## ORIGINALARTIKEL

Hvidovre Hospital, Infektionsmedicinsk Afdeling, Klinisk Forskningscenter, Afsnit 136 og Klinisk Mikrobiologisk Afdeling 445, Hvidovre Lungeklinik, Hvidovre, Sundhedsstyrelsen, Center for Forebyggelse, Gentofte Hospital, Lungemedicinsk Afdeling Y, og Statens Serum Institut, Mykobakteriologisk Laboratorium 85/540 og Afdeling for Klinisk Mikrobiologi, og Herlev Hospital, Infektionsmedicinsk Enhed, Medicinsk Afdeling O107

TABEL 1

Undersøgelsespopulation.

	Tuberkulinhudtest			QuantIFERON TB-GOLD in Tube test		
	alle (n = 689)	elever (n = 603)	ansatte (n = 86)	alle (n = 490)	elever (n = 419)	ansatte (n = 71)
Alder, år, median (spændvidde)	18,3 (17,5-19,2)	18,1 (17,4-18,8)	58,6 (48,7-61,1)	18,4 (17,5-19,7)	18,2 (17,4-18,9)	57,8 (46,7-60,5)
Mænd, antal (%)	294 (43)	260 (43)	34 (40)	177 (36)	150 (36)	27 (38)
<i>Bacille Calmette-Guérin-vaccinerede, antal (%)</i>						
Ja	88 (13)	25 (4)	63 (73)	82 (17)	23 (5)	59 (83)
Nej	373 (54)	372 (62)	1 (1)	302 (61)	300 (72)	2 (3)
Ved ikke	141 (20)	133 (22)	8 (10)	103 (21)	93 (22)	10 (14)
Ej svaret	87 (13)	73 (12)	14 (16)	3 (1)	3 (1)	0 (0)
<i>Tuberkulosebehandlede, antal (%)</i>						
Ja	8 (1)	8 (1)	0 (0)	8 (2)	8 (2)	0 (0)
Nej	586 (85)	514 (86)	72 (84)	472 (96)	401 (96)	71 (100)
Ved ikke	7 (1)	7 (1)	0 (0)	7 (1)	7 (2)	0 (0)
Ej svaret	88 (13)	74 (12)	14 (16)	3 (1)	3 (1)	0 (0)
<i>Ophold &gt; 6 mdr., antal (%)</i>						
Ja	33 (5)	25 (4)	8 (10)	33 (6,7)	25 (6)	8 (11)
Nej	562 (82)	500 (83)	62 (72)	450 (92)	389 (93)	61 (86)
Ved ikke	7 (1)	5 (1)	2 (2)	4 (2)	2 (1)	2 (3)
Ej svaret	87 (12)	73 (12)	14 (16)	3 (1)	3 (1)	0 (0)
<i>Forældre fra højrisikoland, antal (%)</i>						
Ja	55 (8)	54 (9)	1 (1)	44 (9)	43 (10)	1 (2)
Nej	546 (79)	475 (78)	71 (83)	443 (90)	373 (89)	70 (98)
Ved ikke	2 (0)	2 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (1)	0 (0)
Ej svaret	86 (13)	72 (12)	14 (16)	1 (0)	1 (0)	0 (0)
<i>Født i højrisikoland, antal (%)</i>						
Ja	15 (2)	14 (2)	1 (1)	14 (3)	13 (3)	1 (2)
Nej	586 (85)	515 (85)	71 (83)	472 (96)	402 (96)	70 (98)
Ved ikke	2 (0)	2 (0)	0 (0)	3 (1)	3 (1)	0 (0)
Ej svaret	86 (13)	72 (12)	14 (16)	1 (0)	1 (0)	0 (0)

fra Vestegnens Lungeklinik, Hvidovre. TST blev aflæst efter 72 timer. Positiv TST blev defineret som > 5 mm induration hos uvaccinerede og > 10 mm hos BCG-vaccinerede.

#### Quantiferontest

Veneblod blev tappet i tre vacutainerrør, et negativt med saltvand, et med MTB-specifikke antigener (ESAT-6, CFP10 og TB 7,7) og et positivt med fyto-hæmagglutinin. Efter inkubation i 18-24 timer ved 37 °C og centrifugering blev supernatanten opbevaret ved 80 °C. IFN- $\gamma$  blev bestemt ved *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), som anført af producenten, og resultatet udtrykt i units/mL (beregnet ved IFN- $\gamma$ -koncentrationen i testrøret fratrukket IFN- $\gamma$ -koncentrationen i det negative kontrolrør). Testen kan være *positiv*: patienten er nylig eller tidligere smittet, *negativ*: patienten er formentlig ikke smittet eller *inkonklusiv*: IFN- $\gamma$  kan ikke detekteres, og resul-

taterne kan ikke tolkes. En test kan være inkonklusiv, fordi patienten er anerg grundet immunsuppression eller på grund af tekniske fejl.

#### Statistisk analyse

Dataanalyse blev fortaget i SAS 9.1.3. Sammenhæng mellem risikofaktorer og testresultat blev undersøgt ved logistisk regressionsanalyse, og overensstemmelse mellem testene blev evalueret med kappa-statistik og McNemars test.

#### RESULTATER

##### Tuberkuloseudbrud

I foråret 2006 blev en elev diagnosticeret med lunge-tuberkulose. I forbindelse med dette tilfælde blev 69 personer undersøgt med TST. To af disse havde aktiv TB og ti personer blev sat i isoniazid-profylakse. I oktober 2006 blev der konstateret endnu et tilfælde af TB hos en elev, som ikke umiddelbart havde været i

kontakt med det første tilfælde. Hele skolen blev herefter tilbudt undersøgelse for smitte mod MTB.

### TST- og QFT-resultater

Ud af 787 elever og ansatte fik 734 (93%) sat en TST, og 689 (94%) fik aflæst deres TST, mens 490 (62%) fik lavet QFT, og 648 (82%) afleverede et spørgeskema. I alt 18 ønskede ikke at blive testet eller gik til egen læge, og 35 var gået ud af skolen eller mødte ikke op (**Figur 1**). Der var 53 personer, som blev TST-testet både i 2006 og i 2007, og i to tilfælde var der uoverensstemmelse mellem de to undersøgelser. En elev konverterede fra en TST på 8 mm til 0 mm. Eleven var QTF-positiv, fra et land med høj TB-incidens, uvaccineret, gik i indekstilfældets klasse og havde fået seks måneders isoniazidprofylakse i 2006. Den anden, en ansat, der var vaccineret og QFT-negativ (QFT neg.) havde en TST på 7 mm, der konverterede til 16 mm. De øvrige var uændret positive (n = 3) eller negative (n = 48).

Vi fandt 41/689 (5,9%) TST-positive (TST pos.) fordelt på 17 elever og 24 ansatte. Der var en højere prævalens af TST pos. ansatte (28% (24/86)) end elever (2,8% (17/603)). I alt blev 490 QFT-testet, og 11 (2,2%) var positive, mens 475 (97%) var negative og fire (0,8%) inkonklusive. De 11 QFT pos. var fordelt på otte elever og tre ansatte. Prævalensen af smittede målt med QFT var 1,9% (8/419) blandt eleverne og 4,2% (3/71) blandt de ansatte (**Figur 1**).

### Risikofaktorer

I alt 648 afleverede et spørgeskema, og vi fandt en association mellem positiv TST og tidligere BCG-vaccination (oddsratio (OR) = 14,7 (6,5-33,5 p < 0,0001)) og mellem TST og tidligere TB-behandling (OR 50,4 (9,7-262,6; p < 0,0001), mens der ikke var association med etnicitet, fødeland eller ophold i et TB-højendemisk land. For QFT fandt vi association med tidligere TB-behandling (OR = 131,0 (25,4-677,5; p < 0,0001), men ikke BCG-vaccination (**Tabel 2** og **Tabel 3**).

Vi undersøgte fordelingen af positive testresultater i de to tilfældes klasser samt på deres årgang. Kun ti ud af 25 elever i det første tilfældes klasse lod sig QFT-teste, og af disse havde tre en positiv QFT, hvilket svarer til en prævalens af smittede på 33%. Prævalensen af smittede målt med QFT blandt elever på samme årgang som indekstilfældet var 8/142 (5,6%), og der blev ikke fundet nogen QFT pos. elever i det andet TB-tilfældes klasse eller blandt de resterende 274 undersøgte elever. Prævalensen af smitte målt med TST var 7/24 (29%) blandt eleverne i det første tilfældes klasse, 10/221 (4,5%) på samme årgang og 7/381 (1,8%) blandt resten af eleverne (**Figur 2**).

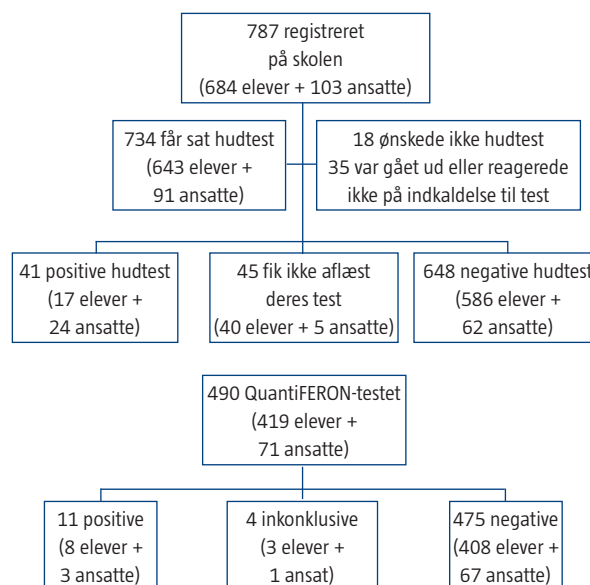
Logistisk regressionsanalyse af sandsynligheden for smitte målt med QFT viste, at elever fra samme klasse eller samme klassetrin som det første tilfælde var hhv. 19,4 (OR 19,4 (KI 4,4-85,5; p < 0,0001) og 6,9 gange (KI 1,8-26,5; p = 0,005) øget sammenlignet med de øvrige elever på skolen. Sandsynligheden for smitte målt med TST var øget 7,64 gange (OR 7,64 (KI 2,9-19,7; p > 0,0001) i det første TB-tilfældes klasse sammenlignet med de øvrige elever på skolen, mens der ikke var signifikant større sandsynlighed for elever på samme årgang. Der var tre QFT pos. ansatte, af hvilke to havde opholdt sig i TB-højendemiske områder.

### Overensstemmelse mellem QFT og TST

Sammenlagt blev 456 personer (389 elever og 64 lærere) undersøgt med begge test. Overensstemmelsen mellem QFT og TST var 97% (Kappa 0,407; KI 0,124-0,689) for elever og 68% (Kappa 0,036; KI 0,102-0,175) for de ansatte. Blandt 20 ansatte var 19 diskordant TST pos./QFT neg. og en QFT pos./TST neg. Blandt 11 elever med diskordante resultater var fire QFT pos./TST neg. og syv TST pos./QFT neg. En del af de TST pos./QFT neg. kunne forklares med BCG-vaccination (n = 1), tidligere behandling for aktiv eller latent TB (n = 3), ophold i højincidenslande (n = 1), en var uvaccineret og havde ingen kendte ekspositioner, og den sidste havde ingen risikofaktorer og kendte ikke sin BCG-status. Af otte QFT-positive elever, der blev undersøgt med både TST og QFT, var 4 (50%) TST-negative.

**FIGUR 1**

Flowchart for inklusion af elever og personale samt resultater af QuantiFERON- og hudtest.



## DISKUSSION

Dette er den første systematiske sammenlignende undersøgelse af TST og QFT i Danmark, og den omfatter både elever og ansatte, der er vaccinerede og uvaccinerede. QFT var positiv hos lige mange elever og ansatte, mens TST oftere var positiv hos de ansatte. Prævalensen af smittede målt med QFT og TST i klassen var hhv. 33% og 29%, smittespredningen blandt eleverne bestemt med QFT var begrænset til det første indekstilfælde klasse og dennes årgang, og der var ikke tegn på smitte fra det andet TB-tilfælde. Smittespredning bestemt med TST viste, at der var størst risiko for smitte i klassen, men der var elever med positiv TST på alle klassetrin. Blandt de tre ansatte, som var QFT pos., kan vi ikke afgøre, om smitten var foregået på skolen, da to af dem også havde opholdt sig i TB-højendemiske områder i længere tid og kunne være smittet der. DNA-fingerprintning viste, at der ikke var sammenhæng mellem de to til-

fælde af TB. Den initiale miljøundersøgelse var effektiv, og hverken QFT eller TST eller kliniske data viste tegn til ukontrolleret spredning til resten af skolen.

I forbindelse med et tidligere udbrud af TB på et gymnasium i Thisted blev uvaccinerede elever undersøgt med både TST og QFT, og man fandt en meget god overensstemmelse mellem QFT og TST (94%, Kappa 0,890) [11]. Vores studie viser i modsætning hertil en ringe overensstemmelse mellem de to test, hvilket kan forklares med tidligere BCG-vaccination i lighed med mange andre studier [2, 6, 7].

Der var en del TST pos./QFT neg., og nogle kunne hævde, at sensitiviteten af QFT ikke er tilstrækkelig høj. Vi ved, at sensitiviteten af QFT alene ikke er optimal til diagnostik af patienter med aktiv TB [4, 10], men studier af patienter med aktiv TB og studier blandt raske, der anvender gode surrogatmarkører for LTBI som nærhed og antal timers eksposition, viser, at QFT generelt er mindst lige så eller mere sen-



TABEL 2

Data for QuantiFERON-TB-Gold in tube test (QFT)-undersøgelsen.

	Alle (n = 490)	Positiv QFT (n = 11)	Negativ QFT (n = 475)	Inkonklusiv QFT (n = 4)	OR (95% KI)	p-værdi
Alder, år, median (spændvidde)	18,4 (17,5-19,7)	18,6 (17,6-38,1)	18,4 (17,5-19,6)	19,7 (18,7-39,2)	1,02 (0,98-1,05)	0,22
Mænd, antal (%)	177 (36)	8 (73)	169 (36)	0 (0)		
<i>Bacille Calmette-Guérin-vaccinerede, antal (%)</i>						
Ja	82 (17)	3 (27)	78 (16,4)	1 (25)	2,6 (0,74-9,1)	0,134
Nej	302 (61)	6 (55)	293 (62)	3 (75)		
Ved ikke	103 (21)	2 (18)	101 (21)	0 (0)		
Ej svaret	3 (1)	0 (0)	3 (1)	0 (0)		
<i>Tuberkulosebehandlede, antal (%)</i>						
Ja	8 (2)	5 (45)	3 (1)	0 (0)	131 (25,4- 677,5)	< 0,0001
Nej	472 (96)	6 (55)	462 (97)	4 (100)		
Ved ikke	7 (1)	0 (0)	7 (2)	0 (0)		
Ej svaret	3 (1)	0 (0)	3 (1)	0 (0)		
<i>Ophold &gt; 6 mdr., antal (%)</i>						
Ja	33 (7)	2 (18)	31 (7)	0 (0)	3,12 (0,65-15,14)	0,155
Nej	450 (92)	9 (82)	437 (92)	4 (100)		
Ved ikke	4 (1)	0 (0)	4 (1)	0 (0)		
Ej svaret	3 (1)	0 (0)	3 (1)	0 (0)		
<i>Forældre fra højrisikoland, antal (%)</i>						
Ja	44 (9)	2 (18)	41 (9)	1 (25)	2,33 (0,48-11,18)	0,288
Nej	443 (90)	9 (82)	431 (91)	3 (75)		
Ved ikke	2 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)		
Ej svaret	1 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)		
<i>Født i højrisikoland, antal (%)</i>						
Ja	14 (3)	1 (9)	13 (3)	0 (0)	3,53 (0,42-29,6)	0,246
Nej	472 (96)	10 (91)	458 (96)	4 (100)		
Ved ikke	3 (1)	0 (0)	3 (1)	0 (0)		
Ej svaret	1 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)		

OR = oddsratio; KI = konfidensinterval.

sitiv end TST [5, 12, 13]. Da der ikke findes en gylden standard for LTBI, kan man ikke med sikkerhed udtale sig om sensitiviteten, men vi mener, at de TST pos./QFT neg. i vores studie kan forklares med falsk positiv TST på grund af BCG-vaccination. Noget overraskende så vi, at 50% af de QFT pos. var TST neg. På baggrund af fund af meget høj specificitet i dette og andre studier [2-4, 6-8] skønner vi, at sandsynligheden for falsk positive QFT-resultater er minimal, og de QFT pos. blev da også betragtet som smittede og tilbudt isoniazidprofylakse.

Eksponerede personer med en positiv TST har en øget risiko for at udvikle aktiv TB [14], og man kan nedbringe risikoen for at progredierte til aktiv TB ved målrettet profylaktisk behandling [15, 16]. QFT pos. personer synes tilsvarende at have en øget risiko for at progredierte [14], og præliminære data fra Tyskland har vist, at 14,6% (6/41) af nyligt eksponerede personer med en positiv QFT udviklede aktiv TB i

løbet af kort tid, hvilket tyder på en markant øget risiko for at udvikle TB ved positiv QFT [17].

Begrænsningerne ved vores studie er, at ikke alle fik foretaget en QFT. Dette skyldes sandsynligvis, at QFT var del af en videnskabelig undersøgelse, som krævede elevens eller forældrenes skriftlige samtykke. Kun ti elever i det første TB-tilfældes klasse fik lavet en QFT-test, hvilket kan skyldes, at disse elever tidligere var undersøgt med TST. På trods heraf fandt vi signifikant flere QFT pos. i denne klasse end i de øvrige klasser.

To gange var der uoverensstemmelse mellem TST'er, der var blevet gentaget. Én elev konverterede til negativ. Det var lidt overraskende, men der kan være tale om effekt af isoniazidprofylakse eller en teknisk fejl. I det andet tilfælde kan der være tale om reel infektion, men en boostereffekt kan ikke udelukkes hos denne person, som var QFT neg. I de fleste tilfælde var der god overensstemmelse mellem de



TABEL 3

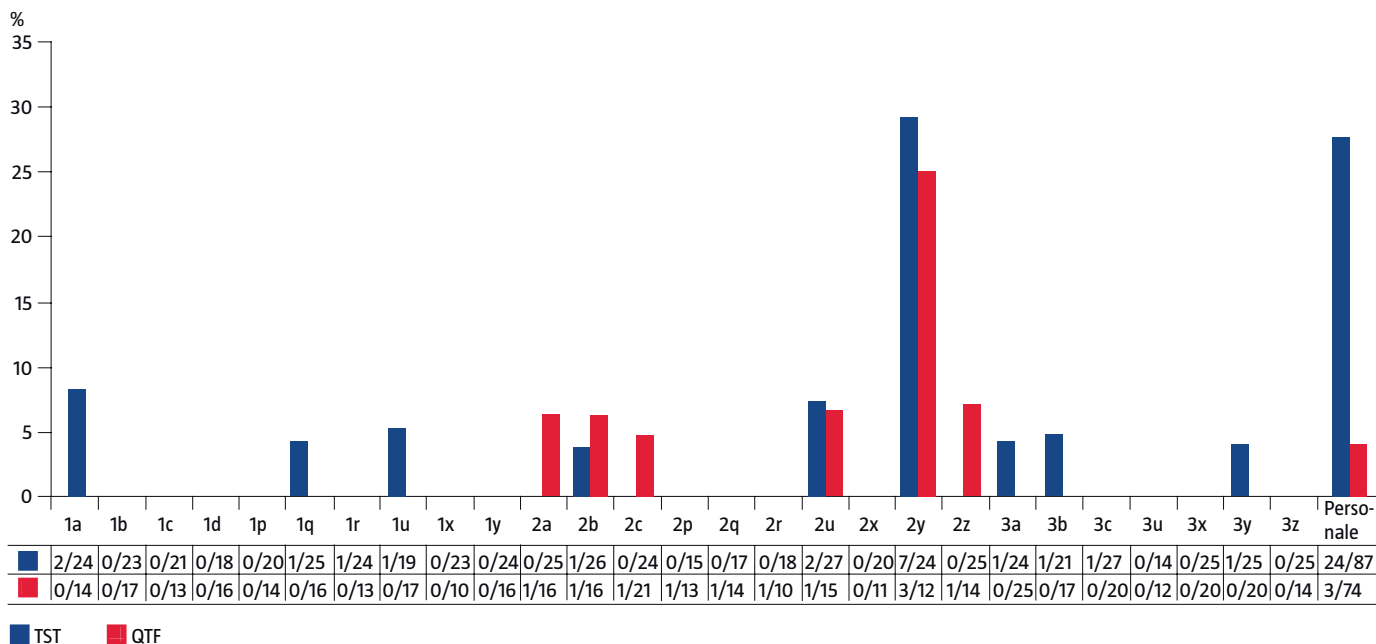
Data for tuberkulinhudtest (TST)-undersøgelsen.

	Alle (n = 689)	Positiv TST (n = 41)	Negativ TST (n = 648)	OR (95% KI)	p-værdi
Alder, år, median (spændvidde)	18,3 (17,5-19,2)	46,7 (18,3-59,6)	18,2 (17,4-19,1)		
Mænd, antal (%)	294 (43)	23 (56)	271 (42)		
<i>Bacille Calmette-Guérin-vaccinerede, antal (%)</i>					
Ja	88 (13)	24 (59)	64 (10)	14,7 (6,5-33,5)	< 0,0001
Nej	373 (54)	8 (19)	365 (56)		
Ved ikke	141 (20)	3 (7)	138 (21)		
Ej svaret	87 (13)	6 (15)	81 (13)		
<i>Tuberkulosebehandlede, antal (%)</i>					
Ja	8 (1)	6 (15)	2 (0)	50,4 (9,7-262,5)	< 0,0001
Nej	586 (85)	29 (70)	557 (86)		
ved ikke	7 (1)	0 (0)	7 (1)		
Ej svaret	88 (13)	6 (15)	82 (13)		
<i>Ophold &gt; 6 mdr., antal (%)</i>					
Ja	33 (5)	5 (12)	28 (5)	2,15 (0,7-6,6)	0,18
Nej	562 (82)	30 (73)	532 (82)		
Ved ikke	7 (1)	0 (0)	7 (1)		
Ej svaret	87 (12)	6 (15)	81 (13)		
<i>Forældre fra højrisikoland, antal (%)</i>					
Ja	55 (8)	4 (10)	51 (8)	1,07 (0,3-3,7)	0,9
Nej	546 (79)	31 (75)	515 (79)		
Ved ikke	2 (0)	0 (0)	2 (0)		
Ej svaret	86 (13)	6 (15)	80 (12)		
<i>Født i højrisikoland, antal (%)</i>					
Ja	15 (2)	2 (5)	13 (2)	1,23 (0,15-9,9)	0,83
Nej	586 (85)	33 (80)	553 (85)		
Ved ikke	2 (0)	0 (0)	2 (0)		
Ej svaret	86 (13)	6 (15)	80 (12)		

OR = oddsratio; KI = konfidensinterval.

FIGUR 2

Den procentvise andel af elever, der var positive ifølge Mantoux-hudtest (TST) eller QuantiFERON TB-Gold in Tube test (QFT), fordelt på enkelte klasser og ansatte. Brøkerne på X-aksen viser antallet af positive test og det totale antal af personer, der blev testet med TST og QFT for hver klasse. Det første indekstilfælde gik i 2y.



to TST-test, og vi anser ikke TST-omslag for et betydningsfuldt problem for konklusionerne i dette studie.

TB blandt unge danskere er sjælden, og smitteopsporing er fortsat nødvendig for at undgå nye tilfælde. Bekæmpelse af TB i Danmark foregår ved screening af nærmeste kontakter, og børn eller unge med en positiv TST tilbydes forebyggende behandling, efter at aktiv TB er udelukket. Ældre og BCG-vaccinerede med positiv TST tilbydes opfølgning i 12-18 måneder med røntgen af lungerne for at udelukke aktiv TB og for at fange de, som udvikler aktiv TB tidligt i forløbet. Vores studie indikerer, at man med gældende retningslinjer risikerer at udsætte en del for unødige røntgenundersøgelser og forebyggende behandling på baggrund af en falsk positiv TST. I vores studie kunne 21 ansatte (TST pos./QFT neg.) have undgået yderligere undersøgelser. Studiets resultater viser også, at vi med gældende retningslinjer ville overse 50% af de QFT pos., som må formodes reelt at være smittede. I Danmark har vi ikke tidligere rutinemæssigt screenet immunsupprimerede personer, flygtninge, personer i sundhedsvæsenet, fængsler mv., og man kan forestille sig, at indikationen for at screene for TB vil ændre sig specielt blandt immunsupprimerede, hvor TST ikke er tilstrækkelig [18-20].

Selvom TST er billig, så er der mange logistiske udfordringer, det kræver trænet personale at sætte og aflæse en TST korrekt, tolkning af resultatet er

komplexeret, TST skal aflæses 48-72 timer efter påsætning, og mange møder aldrig til aflæsning. TST er billig i indkøb, men hertil skal medregnes flere ambulatoriebesøg, røntgenundersøgelser og flere behandlinger med isoniazid. Med QFT kan man spare mange besøg, men til gengæld er prisen højere – 650-750 kroner.

## KONKLUSION

Resultaterne fra vores studie viste, at TST og QFT fandt lige mange positive elever, og at TST oftere var positiv hos de ansatte. Diskordant TST pos./QFT neg. resultater skyldes sandsynligvis nedsat specificitet på grund af BCG-krydsreaktivitet. Ved valg af test til miljøundersøgelser bør man holde sig for øje, at de to test ikke altid måler det samme, og at sensitiviteten er forskellig. Valg af test må indtil videre baseres på en samlet vurdering af risiko for TB, omkostninger – samfundsøkonomiske såvel som for en enkelte patient. Der er ingen tvivl om, at QFT med tiden vil afløse TST i hvert tilfælde i lande, hvor laboratoriefunktionen er tilgængelig og, der er tilstrækkelige resurser.

**KORRESPONDANCE:** Pernille Ravn, Medicinsk Afdeling O107, Infektionsmedicinsk Enhed, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: pravrn@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 8. maj 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Pernille Ravn har været inviteret af Cellestis som foredragsholder i 2006 og 2007. Hun har modtaget 2000 euro i konsulentonorar fra Cellestis i 2006 og har holdt foredrag, der var aflønnede af Schering-Plough og Abbott i 2006 og 2007.

**TAKSIGELSER:** Vi takker Statens Serum Institut for at stille QFT-IT-kit til rådighed gratis, Vibeke Østergaard Thomsen og Mykobakteriologisk Laboratorium, SSI takkes for analyserne af QFT-IT-prøverne. Infektionsmedicinsk Afdeling for at stille udstyr til rådighed for blodprøvetagning mv. Vi takker kollegerne Julie Gaardbo, Morten Bjerregaard Andersen, Lene Graugård, Maya Bonde Andersen, Philippa Collins, Jeppe Hansen og Anna Almann, fra Infektionsmedicinsk Afdeling og Klinisk Forskningsenhed i Hvidovre for hjælp med blodprøvetagning. Klaus Larsen takkes for statistisk råd og vejledning. Vi har derudover modtaget støtte fra Thorvald Madsens Fond og Danmarks Lungeforening, Giftforeningen og Lundbeckfonden samt Asta og Peter Justesens Fond.

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

1. 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.
2. Diel R, Nienhaus A, Lange C et al. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res* 2006;7:77.
3. Mazurek GH, Weis SE, Moonan PK et al. Prospective comparison of the tuberculin skin test and 2 whole-blood interferon-gamma release assays in persons with suspected tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;45:837-45.
4. 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.
5. Nakaoka H, Lawson I, Squire SB et al. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1383-8.
6. 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.
7. Zellweger JP, Zellweger A, Ansermet S et al. Contact tracing using a new T-cell-based test: better correlation with tuberculosis exposure than the tuberculin skin test. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1242-7.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9.
12. Adetifa IM, Lugos MD, Hammond A et al. Comparison of two interferon gamma release assays in the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in the Gambia. *BMC Infect Dis* 2007;7:122.
13. Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R 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.
14. Doherty TM, Demissie A, Olobo J et al. Immune responses to the Mycobacterium tuberculosis-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol* 2002;40:704-6.
15. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 1998;317:625-9.
16. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD000171.
17. 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.
18. Ferrara G, Losi M, Meacci M et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:631-5.
19. Matulis G, Juni P, Villiger PM et al. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases performance of a mycobacterium tuberculosis antigen specific IFN-gamma assay. *Ann Rheum Dis* 2008;67:84-90.
20. Kobashi Y, Mouri K, Obase Y et al. Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2007;30:945-50.

# Interferon-gamma-release assay ved mistanke om aktiv tuberkulose?

Reservelæge Andrea Browatzki & overlæge Christian Niels Meyer

## RESUME

**INTRODUKTION:** Formålet med dette retrospektive studie var at undersøge den praktiske brug af immuno-diagnostisk specifik interferon-gamma-release assay (IGRA) ved mistanke om aktiv *Mycobacterium tuberculosis*-sygdom (TB) samt at vurdere IGRA's kliniske værdi.

**MATERIALE OG METODER:** Et retrospektivt studie af alle patienter testet med IGRA (Quantiferon-TB-Gold, Celletis International, Australien) og mistænkt for *M. tuberculosis*-infektion (n=91) i tidsrummet 01.01.2005 til 31.12.2006.

**RESULTATER:** IGRA blev anvendt diagnostisk ved mistanke om aktiv TB (n=74) med en sensitivitet på 80% (8/10), specificitet på 85% (50/59), positiv prædiktiv værdi (PPV) på 47% (8/17) og negativ prædiktiv værdi (NPV) på 96% (50/52). Positiv og negativ likelihood ratio var henholdsvis 5,3 (95% konfidensinterval (KI) = 2,7-10,3) og 0,24 (95% KI = 0,07-0,8). Diagnostik af lungecancer blev væsentligt forsinket hos en patient ved suboptimal tolkning af en positiv IGRA.

**KONKLUSION:** IGRA havde en betydelig falsk positiv rate samt lav sensitivitet ved benyttelse til diagnosticering af aktiv tuberkulose svarende til det anførte i nylige meta-analyser. Lægernes viden om indikationerne for IGRA's benyttelse og tolkning var suboptimal, idet den hyppige brug til diagnostik af aktiv TB ikke stemte overens med de internationale eller de danske retningslinjer. Ligesom Mantouxtesten kan IGRA ikke skelne latent *M. tuberculosis* infektion fra aktiv TB-sygdom.

Aktiv *Mycobacterium tuberculosis*-infektion (TB) kan ubehandlet have dødelig udgang, og med en udpræget rejseaktivitet blandt danske borgere og en etnisk blandet befolkning er den diagnostiske bekræftelse og afkræftelse af TB fortsat en hyppig tilbagevendende klinisk problematik på alle danske akutmedicinske afdelinger, selvom Danmark er at betragte som et lavin-

## ORIGINALARTIKEL

Hvidovre Hospital, Lunge- og Hjerte-medicinsk Afdeling, og Roskilde Sygehus, Medicinsk Afdeling