

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 Mantoux-testen 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



FORKORTELSER

BCG = bacille Calmette-Guérin
 DNA = *deoxyribonucleic acid*
 IGRA = interferon-gamma-*release assay*
 KI = konfidensinterval
 LTBI = latent *Mycobacterium tuberculosis*-infektion
 LR = *likelihood ratio*
 NPV = negativt prædiktiv værdi
 PCR = *polymerase chain reaction*
 PPV = positiv prædiktiv værdi
 TB = tuberkulosesygdom

cidens område for TB. Indtil nu har konventionel diagnostisk verificering af TB indbefattet mikroskopi og dyrkning af relevant materiale samt muligheden for bioteknologisk DNA-diagnostik ved *polymerase chain reaction* (PCR) [1-3]. Siden 2004 har muligheden for en forbedret og mere specifik påvisning af cellulær immunaktivering over for *M. tuberculosis* ved såkaldt interferon-gamma-*release assay* (IGRA) været kommercielt tilgængelig i Danmark, og i internationale retningslinjer anbefales benyttelsen af IGRA til diagnostik af latent (inaktiv) *M. tuberculosis*-infektion (LTBI), men ikke til aktiv TB-sygdom [3, 4]. De nyeste danske retningslinjer for TB-diagnostik og -smitteopsporing er fra før fremkomsten af IGRA og anfører brugen af den klassiske Mantoux-test til formålet at sandsynliggøre LTBI ved kontaktopsporing af nylig smitte med *M. tuberculosis* [1, 2], mens nyere danske retningslinjer for immunsupprimerede patienter nævner den mulige fremtidige benyttelse af IGRA til samme formål [5]. En positiv immunaktiveringstest (IGRA eller Mantoux) kan ikke skelne

den aktive TB-sygdom fra LTBI, der på livstidsbasis hos 5-10% af personerne progredierer til TB [3, 6].

Brugen af IGRA til diagnosticeringen af aktiv TB overvejes og drøftes fortsat [6, 9], men nævnes ikke eller tilrådes ikke i de nyeste internationale retningslinjer [3, 7, 8, 10, 11]. Således nævner *Royal College of Physicians* i *NICE guidelines* kun den eventuelle anvendelse af IGRA ved eksempelvis mistanken om mediastinal aktiv tuberkulose som et muligt alternativ til mediastinoskopisk bioptering, der proceduremæssigt kan have alvorlige komplikationer [11].

Formålet med dette studie var retrospektivt at undersøge den praktiske brug af IGRA, samt dennes mulige kliniske relevans og værdi hos patienter ved mistanke om aktiv tuberkulosesygdom.

MATERIALE OG METODER

Patientmateriale

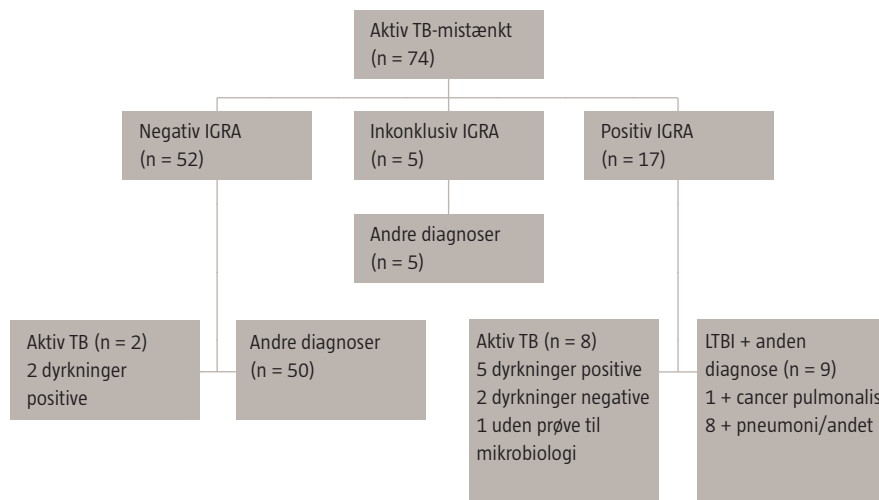
Studiet omfattede alle patienter, der var testet med IGRA (Quantiferon TB-Gold-testen, Celletis International, Australien) i tidsrummet 01.01.2005 til 31.12.2006 i det tidligere Roskilde Amt (n = 91). Heraf indgik 74, der var mistænkt for aktiv TB i studiet. Kliniske data blev hentet retrospektivt fra patientjournalerne.

Immundiagnostiske test

IGRA benyttede *M. tuberculosis*-specifikke antigener (ESAT-6, CFP-10) til at stimulere specifikke T-lymfocytter til produktion af interferon-gamma, der bestemtes ved en *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) med afskæringsværdien 0,35 u/ml. Mantoux-testen (2,0 TU af PPD RT 23, SSI: 0,1 ml) an-

FIGUR 1

Diagnostisk oversigt over inkluderede patienter.



TB = tuberkulosesygdom; IGRA = interferon-gamma-*release assay*; LTBI = latent *M. tuberculosis*-infektion.

vendtes til at sandsynliggøre *M. tuberculosis*-infektion, aflæstes på tredjedagen og blev tolket som positiv hos en bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccineret patient såfremt indurationen > 12 mm, inkonklusiv ved 6-12 mm og negativ hvis under 6 mm [5]. Hos BCG-uvaccinerede blev Mantouxtesten tolket som positiv såfremt indurationen > 5 mm [5]. Internationale og danske retningslinjer var tilgængelige, men på sygehusene forelå ingen lokal skriftlig instruks specifikt for indikationerne for IGRA eller for tolkningsmuligheder og forbehold ved denne test, der i Danmark kommercielt havde været tilgængelig i to år.

Definitioner

Latent (såkaldt inaktiv) TB-infektion (LTBI) kan defineres ved positivitet af enten IGRA eller Mantouxtest hos en person uden sygdomstegn, da der ikke eksisterer en guldstandard herfor [10]. Aktiv TB-sygdom defineredes som patienter med dyrkningspositive prøver eller relevante symptomer kombineret med et foreneligt klinisk billede, der havde været behandlet med antituberkuløs medicin i sædvanligvis seks måneder.

Smitteintensitet blev kategoriseret som enten tæt/intim kontakt, minimal/sporadisk kontakt (< 8 timer), eller ingen eller ukendt eksponering.

Betydende immunsupprimerende behandling omfattede prednisolonbehandling med en daglig dosis over 10 mg, igangværende kemoterapi eller behandling hermed inden for 1 måned, methotrexat eller behandling med anti-TNF-alfa-modulatorer (etanercept, infliximab, eller adalimumab).

Statistik

Journaldata blev analyseret med det statistiske program STATISTICA (Statsoft, Tulsa, Oklahoma, USA). Diagnostisk sensitivitet, specificitet, positiv prædiktiv værdi (PPV), negativ prædiktiv værdi (NPV), positiv og negativ *likelihood*-ratio (LR) blev beregnet [12]. χ^2 -test eller Fishers eksakt test blev anvendt. Signifikansniveau blev sat ved $p < 0,05$.

RESULTATER

I alt blev 74 personer undersøgt med IGRA på mistanken om aktiv TB-infektion (se **Figur 1**). Hos 41 patienter (55%) var indikationen for IGRA symptomer på TB og et radiologisk lungeinfiltrat, og hos 33 patienter (44%) mistanken om ekstratorakal TB. Hovedparten af IGRA, der var taget på indikationen aktiv TB, blev ordineret af speciallæger i intern medicin eller lungemedicin (58%; 43/74) efterfulgt af læger i hoveduddannelsesforløb (14%; 10/74), speciallæger i infektionsmedicin (11%; 8/74), hæmatologi (1%; 1/74), dermatologi (3%; 2/74),

og i 14% (10/74) fremgik IGRA-ordinationen ikke af journalen.

BCG-vaccinationsstatus var ukendt hos 69% (51/74) af patienterne, 19% (14/74) var BCG-vaccinerede, og 12% (9/74) var ikke BCG-vaccinerede. Mantouxtest var gennemført hos 11 af disse patienter (tre patienter, der var BCG vaccinerede, fem patienter, der var uvaccinerede og tre patienterne med ukendt BCG-status).

IGRA var positiv hos 17 patienter (23%), og aktiv TB-sygdom blev diagnosticeret blandt otte af de 17 patienter (samt to TB-patienter med negativ IGRA). Ud af de ni patienter med LTBI (hvor IGRA var positiv) havde en patient uerkendt lungecancer med initialt negativ PCR, mikroskopi og senere også dyrkning af ventrikel-skyllervæske, men bronkoskopisk diagnostik blev iværksat 3,5 måneder senere ved fund af radiologisk progression trods regelret antituberkuløs behandling. De øvrige otte patienter med LTBI havde pneumoni eller anden samtidig sygdom.

Som udtryk for aktiv tuberkulose var sensitiviteten af IGRA 80% (8/10), specificiteten 85% (50/59), PPV 47% (8/17) og NPV 96% (50/52). IGRA havde en positiv LR = 5,3 (95%-konfidensinterval (KI) = 2,7-10,3) og negativ LR = 0,24 (95%-KI = 0,07-0,8), se **Tabel 1**. Der var ingen forskel på IGRA's sensitivitet (83% vs. 75%), specificitet, PPV eller NPV hos subgruppen af patienter med et radiologisk lungeinfiltrat sammenlignet med patienterne med mistanke om ekstratorakal TB (alle $p = 1,00$).

Blandt de i alt 52 personer med negativ IGRA havde to patienter aktiv TB (dyrkningspositive), se **Figur 1**. Negativ IGRA forekom blandt de fire patienter, der var dyrkningspositive for atypiske mykobakterier.

Prævalensen af TB-sygdom var 14% (10/74). Hos de ti patienter med aktiv TB var de fem lokaliseret alene pulmonalt, fire var ekstrapulmonale, og et tilfælde var kombineret. Heraf var to tilfælde negative ved dyrknings- eller PCR-fund (en patient med

TABEL 1

IGRA-testresultater (n) hos 74 patienter mistænkt for aktiv TB i relation til den endelige diagnose.

Patienter mistænkt for aktiv TB	Andre			Total
	Aktiv TB	LTBI ^a	diagnoser	
IGRA positiv	8	9	0	17
IGRA negativ	2	1	49	52
IGRA inkonklusiv ^a	0	0	5	5
Total	10	10	54	74

IGRA = interferon-gamma-*release assay*; TB = tuberkulose sygdom.

a) Inkonklusive testresultater er udeladt fra estimer.

b) Latent *M. tuberculosis*-infektion og anden samtidig diagnose

TB-symptomer og en patient med trombocytopeni), og en person havde ingen mikrobiologiske prøver (mindre barn med halsglandel). Af de syv med positive dyrkningsfund fandtes tre prøver fra ekspektorat, en fra ventrikelskyllevæske, en væske fra bronkoalveolær lavage, en fra spinalvæske, en fra vævsbiopsi fra sinus maxillaris og en fra halsglandel. PCR-analyse med henblik på fremskyndet diagnose var positiv hos fem og negativ hos en.

Den erkendte eksponeringsgrad for TB-smitte ($n = 31$) korrelerede ikke med hyppigheden af aktiv sygdom, idet kun to af 14 patienter, der var udsat for intens smitte, fik konstateret TB, mens tre af 17 patienter med minimal eller ingen eksposition for smitte havde aktiv TB ($p = 1,00$).

Blandt de syv patienter, der var i betydende immunsuppressiv behandling på undersøgelsestidspunktet, fik ingen diagnosticeret latent eller aktiv TB-infektion.

DISKUSSION

I vor retrospektive undersøgelse havde IGRA ved mistanke om aktiv TB en NPV på 96%, men den lave sensitivitet med 20% falsk negative testresultater er også i overensstemmelse med sensitiviteten på 76%, der er angivet i en nyere metaanalyse [6, 13, 14], selv om en højere sensitivitet er angivet i enkelte studier [9, 13, 14]. Et falsk negativt testresultat kan forklares ved den såkaldte anergi (manglende immunologisk respons) som led i TB-sygdommen eller kan begrundes af anden immunsvækkelse [15]. Af prædiktiv interesse var PPV blot 47%, og den positive LR = 5,3 er udtryk for en relativt lav diagnostisk værdi af IGRA. Vigtigheden af en direkte bakteriepåvisning ved mikroskopi, dyrkning og/eller PCR skal derfor understreges.

IGRA blev helt overvejende (74 ud af 91) brugt til at diagnosticere mulig aktiv TB-infektion, hvilket står i modsætning til anbefalingerne i de internationale kliniske retningslinjer [3, 5, 7, 8]. Den ordinerende læges uddannelse var hovedsageligt på speciallægeniveau, hvorfor man må formode, at der hersker udbredt usikkerhed for indikationerne og for tolkningen af den relativt nye test.

En positiv IGRA påviser en ca. 98% specifik immunologisk reaktivitet over for *M. tuberculosis* men kan ikke differentiere, om en patient har aktiv TB eller LTBI [10]. I vores undersøgelse havde en patient uerkendt lungecancer (radiologisk lungeinfiltrat) og var på baggrund af en positiv IGRA påbegyndt antituberkuløs behandling. Opfølgning af patienten viste dog et progredierende infiltrat, og lungecancer blev efterfølgende diagnosticeret. Dette demonstrerer i praksis, hvorfor mistanken om aktiv TB om muligt skal bekræftes ved relevant direkte påvisning af mikrobielle

agens, men påbegyndelse af antituberkuløs behandling bør ved velbegrundet mistanke ikke afvente dyrkningssvar, som kan være mange uger undervejs [11]. Tolkningen af IGRA ved eventuel benyttelse hos patienter, der er mistænkt for aktiv TB, er således selv i vort lavendemiske område vanskeliggjort af falsk positive testresultater, og det er fortsat usikkert om IGRA reelt bidrager yderligere til denne diagnostiske problematik [7, 8, 10]. Det kan derfor diskuteres, hvorvidt IGRA med fordel kan benyttes til en beslutning om at påbegynde behandling ved mistanke om ekstrapulmonal TB, hvis man må afstå fra biopsiverificering grundet komplikationsrisikoen derved [11].

IGRA's (og tillige Mantouxtestens) styrke ligger ifølge de internationale retningslinjer ved kontaktopsporing af LTBI, men da der ikke findes en guldstandard til påvisning af LTBI, kan man på individniveau ikke sikkert vurdere IGRA's formåen ved LTBI [10, 13]. De bedst beskrevne opgørelser har hidtil givet et billede af risikoen for udvikling af aktiv TB ud fra Mantouxtestresultatet samt den rapporterede og vurderede intensitet af TB-eksponering [16-18]. Sådanne prospektive kohorteundersøgelser foreligger endnu ikke ved benyttelse af IGRA. En profylaktisk behandling bør overvejes ved et positivt testresultat efter mulig nylig smitte [3, 5, 7, 8, 11].

I udenlandske publikationer anføres det, at IGRA med testens nuværende prisniveau ikke er Mantouxtesten overlegen ud fra et cost-benefitsynspunkt [11]. Men i nyere europæiske retningslinjer tilrådes ved kontaktopsporing en trinvis benyttelse, således at Mantouxtesten bruges primært, og ved et positivt testresultat efterfølges med IGRA, hvorved specificiteten øges, da Mantoux testen kan være falsk positiv (tidligere BCG-vaccination eller inficering med atypiske mykobakterier) [3, 7, 8, 19]. Et antal unødige behandlingsforløb med seks måneders profylaktisk isoniazid hos patienter med »falsk positiv«-Mantouxtest kunne således undgås.

Begrænsningerne ved studiet var især det retrospektive design, der medførte en reduktion i datakompletheden, og muligheden for selektionsbias eller konfounding foreligger desuden, da alle regionens patienter mistænkt for *M. tuberculosis*-infektion næppe havde fået målt IGRA (indgangskriteriet til undersøgelsen).

Undersøgelsesformål var at beskrive den kliniske brug af IGRA ved mistanke om aktiv TB-sygdom samt at undersøge, hvorvidt dette var i overensstemmelse med de internationale retningslinjer. Sidstnævnte var ikke tilfældet. De udredende danske læger havde således et behov for at blive mere fortrolige med indikationerne for den nye test (kontaktopsporing) og bør kende de mulige forbehold over for testresultaterne.

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?aid= 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)- γ , 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)- α -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 sensitivitet- 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,
Epidemiologisk
Afdeling M