



- Mandat:**
Utarbeide forslag til nasjonale retningslinjer for bruk av IGRA tester i diagnostikk av tuberkulose
- **Utarbeidet på oppdrag fra Folkehelseinstituttets Tuberkulosekomité av en arbeidsgruppe bestående av:**
 - Anne Ma Dyrhol Riise, Medisinsk avd. HUS (leder)
 - Fredrik Oftung, Folkehelseinstituttet
 - Brita Askeland Winje, Folkehelseinstituttet
 - Kari-Olaf Wathne, Barnesklinikken, Ullevål Universitetssykehus
 - Nadine Pullar, Medisinsk avd. Universitetssykehuset Nord Norge
 - Ingunn Harstad, Lunge avd. St. Olavs Hospital
 - Guri Hoven, Lunge avd. Sørlandet Sykehus Kristiansand
 - Øystein Søbstad, Kommuneoverlege, Bergen kommune
- Anne Ma Dyrhol Riise, Med. avd. HUS 2007

Interferon- γ Release Assays (IGRA)

ELISPOT (T-SPOT)
(www.oxfordimmunotec.com)

QuantIFERON TB GOLD
(www.cellestis.com)

Anne Ma Dyrhol Riise, Med. avd. HUS 2007

Immunologisk basis for IFN γ TB tester

- TB antigen ESAT-6, CFP-10, (TB7.7) (RD1 kodede antigen).
- Finnes i:
 - *M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum*
 - 4 atypiske mykobakt: *M. kansasii, M. szulgai, M. flavescens, M. marinum*
- Finnes ikke i BCG
- Ved stimulering med disse antigenene, vil T celler (CD4+) som er sensitivert for TB (dvs. latent infeksjon, tidligere smittet) produsere IFN γ

Anne Ma Dyrhol Riise, Med. avd. HUS 2007

QFT vs. T-SPOT.TB: Logistikk	
TEST	Logistikk
T-SPOT.TB ELISPOT Oxford Immunotech	Krever lab. arbeid samme dag (og helst samme sted) som prøven tas ! Isolering av celler samme dag og ELISPOT analyse neste dag. Ikke lagringsmulighet !
QF-TB Gold ELISA Cellestis	Krever ikke lab. arbeid samme dag (og samme sted) som prøven tas ! Ingen isolering av celler, kun inkubering over natt. Prøver kan lagres i flere uker på kjøll og sendes på kjøll. Oppsamlede prøver kan analyseres når som helst (8 uker).

Anne Ma Dyrhol Riise, Med. avd. HUS 2007

QFT vs. T-SPOT.TB: Arbeidsmengde og økonomi				
TEST	Arbeidsmengde	Pris for kit pr. test	Arbeidstimer pr. test	Total økonomi
T-SPOT.TB ELISPOT Oxford Immunotech	4 timer samme dag 4 timer analyse <u>påfølgende</u> 8 timer: 12 tester	300 NOK pr. test	0,7 timer pr. test	
QF-TB Gold ELISA Cellestis	0 timer samme dag 4 timer analyse 4 timer: 56 tester	150 NOK pr. test	0,1 timer pr. test	OES: 14 X bedre

Anne Ma Dyrhol Riise, Med. avd. HUS 2007

Bakgrunn/referanser

- Engelske retningslinjer (National Institute for Clinical Excellence) 2006
 - Amerikanske (CDC) retningslinjer 2005
 - Europeisk konsensus (Vilnius, 2006)
 - Publisert litteratur
- Det er tatt utgangspunkt i gjeldende forskrift om tuberkulosekontroll og anbefalinger gitt i Smittevern 7 – 'Forebygging og kontroll av tuberkulose'.
 - Anbefalinger om bruk av IGRA (Interferon- γ Release Assays) tester som en del av tuberkuloseundersøkelsen innebærer ingen endring med hensyn til hvilke grupper som har plikt til tuberkuloseundersøkelse eller for vurderinger rundt og valg av behandling.
 - Begge testene er godkjent i Europa. QFT er også godkjent brukt på lik linje med Mantoux-test av United States Food and Drug Administration (FDA), hvor også T-SPOT.TB® nå er under vurdering

Anne Ma Dyrhol Rise, Med.
avd.HUS 2007

Mantoux: positive resultater som skal henvises til spesialist

Tolking av resultatet
Et positivt resultat er definert som en indreles på 6 mm eller mer. Følgende tabell er gjort som en led i vurderingen av resultatet. For grenseverdi for henvisning for ulike grupper se vedlegg til vedtaket 'Forebygging og kontroll av tuberkulose'

0-5 mm	6-14 mm	≥ 15 mm
Interferon test	Mindre enn sterke positivt resultat	Starkt positivt resultat
Mantoux test med tuberkulose spesifikk reaksjon	Interferon test med positivt resultat	Mantoux test
Interferon test	Interferon test med positivt resultat	Mantoux test

Risiko gruppe: Personer med annen gen. sykdom og svekket immunforsvar, pga medikamenter (steroider, cytostatika, TNF α blokker etc.), HIV-infeksjon, sarkoidose, alvorlig tuberkulose, nylig risiko for smitte, nærkontakter til personer med aktiv TB, i.v. narkotika brukere, eldre personer. Ref: Forebygging og kontroll av tuberkulose. 10. utgave

Anne Ma Dyrhol Rise, Med.
avd.HUS 2007

Grupper som skal screenes for tuberkulose

1. Nærkontakter til pasient med smitteførende tuberkulose
2. Personer fra land med høy forekomst av tuberkulose u.s. ved ankomst
3. Helse/sosial arbeidere med opphold > 3 mnd i områder med høy tuberkuloseforekomst.
4. Skolebarn henvist med positivt tuberkulinprøve før BCG-vaksine

Vurderes for profylaktisk TB behandling

- Kjent eksponering for smitte i nærmiljøet og graden av nærhet til indekskasus.
- Tuberkulin rxn størrelse. (Ca.15% av TB pas har negativ tuberkulinprøve)
- Mulighetene for å få gjennomført behandlingen
- Alder (>35 år øker risikoen for bivirkninger)
- Predisponerende faktorer

Anne Ma Dyrhol Rise, Med.
avd.HUS 2007

Ref: Forebygging og kontroll av tuberkulose. 10. utgave

3.1. Sammenlignende studier av IGRA og Mantoux-test

- God overensstemmelse mellom IGRA-tester og Mantoux-test (60-80%) både i multisenterstudier av personer med ulik risikoprofil for tuberkulose og i studier av smitteoppsporing. Testene samsvarer derimot mindre hos BCG-vaksinerte personer (positiv Mantoux-test/negativ IGRA-test), ved høy grad av tuberkulose eksposisjon, ved aktiv tuberkulose og ved immunsvkkelse (negativ Mantoux-test/positiv IGRA-test).
- Studier viser at begge IGRA-testene gir en langt bedre spesifisitet for både latent og aktiv tuberkulose (98-99%) sammenliknet med Mantoux-test (4). Positive IGRA-tester korrelerer også bedre til eksposisjon og kjente risikofaktorer for latent tuberkulose sammenliknet med Mantoux-test, spesielt hos BCG-vaksinerte.
- Sensitivitet for IGRA-testene er også bedre enn ved tuberkulinprøve, men varierer med hvilken test som benyttes og hvilket materiale som testes (90-97% i henhold til produsentene). Sensitivitet for IGRA-testene er vesentlig basert på data fra studier av tuberkulosepasienter med dyrkningspositive prøver, men disse resultatene er ekstrapolert til latent infiserte personer. Det rapporteres om varierende grad av sensitivitet for de to testene: 83-97 % for T-SPOT.TB® (5 studier) og 70-90% for QFT (5 studier) (4).

Anne Ma Dyrhol Rise, Med.
avd.HUS 2007

3.2. Sammenlignende studier av IGRA-tester

- Det foreligger tre studier hvor IGRA-testene er sammenliknet ved bruk av samme pasientmaterialet.
- De to IGRA-testene ble i en italiensk studie sammenliknet hos 393 personer med mistanke om latent eller aktiv tuberkulose, mange med ulike former for immunsvkkende faktorer som cancer, TNF- α blokkere, steroider og kjemoterapi (5). I hovedsak var det samsvar mellom testene. Ikke-konklusive resultater var for begge tester assosiert med immunsuppresjon (QFT 11 % vs T-SPOT.TB® 3%).
- Tilsvarende ble funnet i en studie fra Korea (6).
- I en nederlandsk smitteoppsporing av 785 ikke-BCG-vaksinerte personer fant man en inter-assay overensstemmelse på 90 % mellom T-SPOT.TB og QFT (7). Det ble konkludert med at positivt resultat for begge IGRA testene var assosiert med smitteeksponering, mens dette ikke var tilfelle for tuberkulinprøven. Man fant lavere sensitivitet for begge IGRA-tester ved Mantoux-resultat \geq 15 mm, noe som hisier at nærmere utredning av dette er nødvendig.
- Reproduerbarheten av gjentatt testing i ulike laboratorier har generelt vist seg god (98 % for QuantiFERON-TB Gold (8)), men få studier har testet dette.

avd.HUS 2007

3.3. Studier av IGRA-tester ved smitteoppsporing

I en dansk studie fant man blant 125 nærkontakter til et tuberkulose tilfelle i en dansk skole godt samsvar (94 %) mellom Mantoux-test og QFT-responser hos dem som ikke var BCG-vaksinert (9). Hos de BCG-vaksinerte var det derimot bare QFT-testen som korrelerte til grad av eksposisjon.

Under et tuberkuloseutbrudd i en engelsk skole fikk man under smitteoppsporing tilsvarende resultat ved at T-SPOT.TB® korrelerte bedre med grad av eksposisjon til index kasus enn Mantoux-test og var uavhengig av BCG vaksinasjon (10).

Anne Ma Dyrhol Rise, Med.
avd.HUS 2007

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

- Det er få studier som har sett på nytten av IGRA-tester hos immunsvækkede. I en studie fra Zambia fikk man 72 % sensitivitet ved Mantoux-test versus 90 % ved T-SPOT.TB® hos hiv-positive med aktiv tuberkulose (11).
- Enkelte små studier har vist høy frekvens av "ikke-konklusive" svar, spesielt ved bruk av QFT-test hos hivpositive med lavt CD4 tall. I en dansk studie av 590 hivpositive uten tegn til aktiv tuberkulose sykdom fant man at 13-19 % av pasientene med kjente risikofaktorer var QFT-test positive (12). Man fant en klar sammenheng mellom lavt CD4 tall og ikke-konklusivt svar, som var 24 % for personer med CD4 tall < 100 mot bare 2-8 % for høyere CD4 tall.
- I en Sørafrikansk studie av 180 friske personer uten tegn til tuberkulose (74 hivpositive og 86 hivnegative) ble T-SPOT.TB®, QFT- og Mantoux-test sammenlignet. Det konkluderes med at IGRA-testenes sensitivitet i liten grad ble påvirket av moderat avansert hivinfeksjon, men at den svært varierende overensstemmelsen mellom de tre testene understreker behovet for prospektive studier (13).
- I en italiensk studie funnet flere ikke-konklusive svar hos pasienter med ulike former for immunsvækkelse, spesielt ved bruk av QFT, T-SPOT.TB® viste seg å både være mer sensitiv for aktiv tuberkulose og ha færre ikke-konklusive svar for denne gruppen (14).

Anne Ma Dyholm Riise, Med.
avd.HUS 2007

3.5. Studier av IGRA-tester hos barn

- I en australsk studie av 110 barn med høy risiko for tuberkulose smitte og sykdom fant man dårlig korrelasjon mellom QFT- og Mantoux-test. QFT-testen var derimot positiv hos alle de 9 barna som utviklet tuberkulose sykdom. I tillegg fant man at 17 % hadde et ikke-konklusivt QFT resultat. Selv om det har vært uenigheter mht fortolkningen av ikke-konklusivt svar i denne studien, påpeker dette begrensninger med testen hos barn (14).
- I en engelsk studie sammenlignet man T-SPOT.TB® med Mantoux-test ved et tuberkuloseutbrudd på en skole. Man fant bedre korrelat mellom positive testresultater og graden av eksponering for T-SPOT.TB® enn for Mantoux-test (10).
- Royal Collage of Physicians i Storbritannia (2) anbefaler bruk av IGRA-tester bl.a. hos asymptomatiske Mantoux-positive barn mellom 4 uker og 2 år som har hatt kontakt med sputum-positive pasienter.
- En studie fra Tyrkia av 979 skolebarn eksponert for tuberkulose, viste at barn som tidligere hadde fått BCG-vaksine hyppigere var Mantoux-positive og T-SPOT.TB® negative enn de ikke-BCG-vaksinerte (15).

Anne Ma Dyholm Riise, Med.
avd.HUS 2007

3.5. Studier av IGRA-tester hos barn

- I en studie fra Gambia ble testen brukt på friske barn som hadde vært eksponert for tuberkulose. Der fant man god overensstemmelse (83 %) mellom Mantoux-test og T-SPOT.TB®. Tidligere BCG-vaksinasjon påvirket ikke resultatet av noen av testene (16).
- I en studie av Sørafrikanske barn med tuberkulose fant man at sensitiviteten for T-SPOT.TB® var bedre enn ved Mantoux-test, men den falt fra 83 % hos hivnegative til 73% hos hivpositive barn (17). Underernæring og alder < 3 år påvirket derimot ikke T-SPOT.TB®-resultatet.
- I den italienske studien som sammenlignet de to testene fant man at alder < 5 år var assosiert med ikke-konklusive resultat for QFT (32 % < 5 år og 10 % > 5 år), men ikke for T-SPOT.TB® (5).
- I en nylig publisert oversiktsartikkel konkluderes det med at IGRA-tester anvendt på barn virker svært lovende med hensyn til forbedret diagnostikk av tuberkulose, men at testene foreløpig er for dårlig dokumentert til å kunne anbefales rutinemessig brukt hos barn (18).

Anne Ma Dyholm Riise, Med.
avd.HUS 2007

3.6. Studier av IGRA-tester i høyendemiske land

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

Anne Ma Dyholm Riise, Med.
avd.HUS 2007

3.7. Foreløpig upubliserte studier fra Norge

- I én studie i regi av Folkehelseinstituttet og Nasjonalforskingen for folkehelsen har QFT-testen vært inkludert som en del av tuberkuloseundersøkelsen av asylsøkere ved ankomst til Norge. Resultatene viser at 29 % av nyankomne asylsøkere har en positiv QFT-test og resultatene er i overensstemmelse med estimater på smitteforekomst i ulike kontinenter. Det var manglende samsvar i testresultater både for de med negativ Mantoux-test og for personer med kraftig positiv Mantoux-test.
- QFT-testen har også vært benyttet hos tuberkulin-positive skolebarn henvist etter rutinemessig undersøkelse i skolen før tilbud om BCG-vaksine. For denne gruppen var det svært få som hadde positiv QFT-test, noe som støtter den forbedrede spesifisiteten til QFT-testen sammenlignet med tuberkulinprøven.

Anne Ma Dyholm Riise, Med.
avd.HUS 2007

3.7. Foreløpig upubliserte studier fra Norge

- Haukeland Universitetssykehus har nyttet QFT-testen i en studie av personer henvist til tuberkulose poliklinikken i løpet av 2006 med positiv Mantoux-test eller risiko for tuberkulose smitte for vurdering av latent tuberkulose etter nasjonale retningslinjer. Av de 481 personene som ble inkludert, testet 140 (29%) positivt. De fleste av disse hadde kjent eksponering enten gjennom smitte i nærmiljøet i Norge eller i høyendemisk opprinnelsesland og Mantoux-test var for de fleste > 15. Hovedandelen av de QFT negative var etnisk norske med få risikofaktorer for smitte. 14 av de positive viste seg å ha aktiv tuberkulose og alle disse var QFT positive. Bare et tilfelle av ikke-konklusivt svar ble registrert, men de fleste av de testende var antatt immunkompetente.
- T-SPOT.TB® testen er blitt benyttet i en studie av eksponert helsepersonell som er et samarbeidsprosjekt mellom Folkehelseinstituttet, Akershus Universitetssykehus, Ullevål Universitetssykehus og Haukeland Universitetssykehus. Foreløpige resultater viser at forekomsten av reell tuberkulose smitte etter ubeskyttet kontakt med tuberkulosepasienter i sykehushjemmet er svært lav (3 %) og at 90 % av tuberkulin-positive, som normalt blir fulgt opp i tre år, var T-SPOT.TB® negative.

Anne Ma Dyholm Riise, Med.
avd.HUS 2007

Svakheter ved IGRA-tester og studier

- Mange av studiene som er utført på IGRA-tester over de siste 3-4 årene er lite sammenlignbare både på grunn av ulike laboratorie- og statistiske metoder og på grunn av varierende studiepopulasjon. Direkte beregning av sensitivitet og spesifisitet for de ulike testene for latent tuberkulose er egentlig heller ikke mulig så lenge det ikke finnes en gitt gullstandard. Det mangler prospektive studier hvor testene testes uavhengig av hverandre. Flere studier bør også gjøres i høyendemiske områder, i land med BCG-vaksinasjon, hvor infeksjon med atypiske mykobakterier er vanlig, blant immunsvækkede, ved ekstrapulmonal tuberkulose, ved tuberkulosebehandling og hos barn og gravide.
- Der er svært få studier som virkelig viser om IGRA-tester kan predikere utvikling av aktiv tuberkulose hos latent infiserte individer. En studie fra Etiopia viser en sterk assosiasjon mellom IGRA-responser ved eksponering for tuberkulose og utvikling fra latent til aktiv tuberkulose over en 2 års periode. Av dem som utviklet aktiv tuberkulose hadde 86 % respons ved baseline, mens bare 18 % av dem som ikke utviklet tuberkulose hadde tilsvarende respons (20). Effekten av behandling på IGRA-responser er ikke sikker klarlagt og virker å være avhengig av metodiske variasjoner mellom de ulike studiene. Mantoux-test vil oftest bestå under behandling med tuberkulostatika, som et uttrykk for forsterket immunrespons eller bestående krysreaksjon med atypiske mykobakterier. Der det er benyttet IGRA-tester med korttids inkubering er det derimot vist avtagende responser mot ESAT-6 under pågående behandling (11).

avd.HUS 2007

Hovedbudskap

- Nye immunologiske blodtester (Interferon- γ Release Assays, IGRA) gir forbedret diagnostikk av latent tuberkulose i land med lav forekomst av tuberkulose.
- De to IGRA-testene som er kommersiell tilgjengelige (QuantIFERON® TB Gold og T-SPOT.TB®) er basert på de samme tuberkuloseantigenene, men er ulike med hensyn på praktisk utførelse og deteksjon av IFN- γ respons.
- IGRA-testene er mer spesifikke (98-99%) enn Mantoux-test siden de skiller mellom smitte med *M. tuberculosis* og smitte forårsaket av atypiske mykobakterier eller respons på BCG-vaksine.
- Verken IGRA-testene eller Mantoux-test differensierer mellom latent infeksjon og aktiv sykdom.
- Sensitiviteten for IGRA-testene er 70-97%, men varierer med hvilken test som benyttes og hvilken populasjon som testes.
- IGRA-testene har bedre sensitivitet enn Mantoux-test hos personer med svekkelse av immunforsvaret.
- Det er vist lavere sensitivitet for IGRA-testene for personer med Mantoux-test > 15 mm og nærmere utredning for denne gruppen er nødvendig.

avd.HUS 2007

Anbefalinger for bruk av IGRA-tester

Aktiv tuberkulose

Anbefalinger

- IGRA tester skal bare brukes som supplement til annen etablert diagnostikk som mikroskopi, dyrkning, PCR og røntgen diagnostikk da testene ikke kan skille mellom latent og aktiv TB.
- Testene kan være nyttig i noen tilfeller hvor prøvetagning og isolering av TB er vanskelig, ex. ved ekstrapulmonal tuberkulose, hos barn og immunsupprimerte.

Anne Ma Dyrhøi Riise, Med.
avd.HUS 2007

Anbefalinger for bruk av IGRA-tester ved tuberkuloseundersøkelse av personer fra land med høy forekomst av tuberkulose

- Jf. forskriftens §3-1 nr 1 har "personer fra land med høy forekomst av tuberkulose, og som skal oppholde seg mer enn tre måneder i Norge plikt til å gjennomgå tuberkuloseundersøkelse kort tid etter ankomst"
- Seleksjon av personer der QuantIFERON(R) TB Gold anbefales
- Forskriften er klar på hvilke grupper som er omfattet av plikt til tuberkuloseundersøkelse (tuberkulinprøve av alle og lungerøntgen av personer over 15 år).
- For videre utredning med IGRA-test anbefaler vi foreløpig at det begrenses til personer som kommer som asylsøkere, flyktninger og som familiegjenforente, eller andre grupper man tenker seg skal bli i Norge over tid og som derfor er aktuelle for forsøygende behandling. Vi anbefaler ikke rutinemessig utredning av latent tuberkulose og bruk av IGRA-tester hos personer som er i Norge for kortere opphold (korttidsbesøkende, studenter og gjestearbeidere) og hvor man ikke planlegger å tilby profylaktisk behandling. Gruppen har likevel fortsatt plikt til tuberkuloseundersøkelse slik det er beskrevet i forskriften. Anbefalinger om screening generelt vil bli diskutert i lys av de nye testene og det kan komme endringer i forskrift og i forhold til gjeldende anbefalinger.

Anne Ma Dyrhøi Riise, Med.
avd.HUS 2007

Anbefalinger for bruk av IGRA-tester ved tuberkuloseundersøkelse av personer fra land med høy forekomst av tuberkulose

- Det anbefales at personer uten mistenke om aktiv sykdom med positiv Mantoux-test (> 6 mm) også utredes med QuantIFERON(R) TB Gold. Resultat av testen bør foreligge vedlagt henvisning til spesialistvurdering.
- Personer som har symptomer på tuberkulose, har tidligere sykehistorie med tuberkulose eller har funn på lungerøntgen forenlig med tuberkulose bør henvises direkte til spesialisthelsetjenesten for vurdering, videre utredning og eventuell IGRA-test.
- For personer hvor man mistenker falsk negativ tuberkulinprøve på grunn av immunsvækkelse skal det henvises direkte til spesialisthelsetjenesten for vurdering, videre utredning og eventuell IGRA-test.
- For immunkompetente personer med normalt lungerøntgen og uten tegn til aktiv sykdom, er indikasjon for QuantIFERON(R) TB Gold-test relatert til resultat av tuberkulinprøve.
 - Negativ Mantoux-test (0-5 mm) tas ikke QuantIFERON(R) TB Gold-test og videre oppfølging avsluttes.
 - Moderat positiv Mantoux-test (6-14 mm) henvises dersom positiv eller ikke-konklusiv QuantIFERON(R) TB Gold-test.
 - Kraftig positiv Mantoux-test (> 15mm) bør henvises til spesialist uavhengig av resultat av QuantIFERON(R) TB Gold-test, men resultatet bør foreligge vedlagt henvisning.

Anbefalinger for bruk av IGRA-tester ved tuberkuloseundersøkelse av personell i helse- og sosialsektoren

- Jf forskriftens §3-1 nr 2 har "personer som kommer fra eller har oppholdt seg i minst tre måneder i land med høy forekomst av TB, og som skal tiltre eller gjeninntrre i stillinger i helse- og sosialtjenesten, i lærerstillinger eller i andre stillinger knyttet til barneomsorg, plikt til å gjennomgå tuberkuloseundersøkelse før tiltreddelse".
- Bakgrunnen for denne plikten er at ansatte i slike sektorer har kontakt med mange mennesker og følgene av ubehandlet smittsom tuberkulose er alvorlig. Personer kan trilles for undersøkelse hvis de kan dokumentere negativ tuberkulinprøve eller IGRA-test etter siste opphold i land med høy forekomst av tuberkulose.
- Anbefalinger**
- Kommunen har kun ansvar for å tilby undersøkelse av ansatte som omfattes av plikt til tuberkuloseundersøkelse etter forskriften. Undersøkelse på annen indikasjon faller ikke under kommunens ansvar. Kommunen skal undersøke aktuelle ansatte med Mantoux-test.
- Videre utredning for henvisning til spesialist skjer i samsvar med flytskjema 2.

Anne Ma Dyrhøi Riise, Med.
avd.HUS 2007

Anbefalinger for bruk av IGRA-tester ved tuberkuloseundersøkelse av personell i helse- og sosialsektoren

- Flytskjema 2 – for personer som skal inntre eller gjeninntre i stillinger i helse- og sosialsektoren (jf § 3-1 nr. 2)
- Kommentarer til flytskjemaet**
- Ansatte skal henvises til spesialisthelsetjenesten for lungerøntgen dersom Mantoux-test er positiv, i samsvar med anbefalte grenseverdier i tabell 1 (og i vedlegg til veileder 'Smittevern 7 - forebygging og kontroll av tuberkulose').
- For immunkompetente personer med normalt lungerøntgen og uten tegn til aktiv sykdom er indikasjon for QuantiFERON(R) TB Gold test relatert til resultat av Mantoux-test i samsvar med anbefalinger i Tabell 1.
- For personer med negativ Mantoux-test (0-5 (9) mm) tas ikke QuantiFERON(R) TB Gold-test og videre oppfølging avsluttes.
- Personer med moderat positiv Mantoux (6 (10)-14 mm) henvises dersom positiv eller ikke-konklusiv QuantiFERON(R) TB Gold-test.
- Personer med kraftig positiv Mantoux-test (> 15mm) bør henvises til spesialist uavhengig av resultat av QuantiFERON(R) TB Gold-test, men resultatet bør foreligge vedlagt henvisning. Dette gjelder uavhengig av vaksinasjonsstatus

Anne Ma Dyrhol Riise, Med.
avd.HUS 2007

Smitteoppsporinger (§3-1 nr 3)

- Jfr forskriftens §3-1 nr. 3 har "personer som det er medisinsk mistanke om er eller har vært i risiko for å bli smittet med tuberkulose" plikt til tuberkuloseundersøkelse. Personer inkludert i smitteoppsporinger faller inn under denne bestemmelsen.
- Anbefalinger**
- Personer inkludert i smitteoppsporinger er en viktig målgruppe for forebyggende behandling. Personer som nylig er smittet med tuberkulose har større risiko for å utvikle aktiv sykdom i løpet av en kort tidsperiode enn personer som ble smittet lang tid tilbake og de er derfor en viktig målgruppe for undersøkelse og behandling.
- Gjeldende anbefalinger for gjennomføring av smitteoppsporinger er gitt i Smittevern 7, Forebygging og kontroll av tuberkulose. Her omtales kun hvilken rolle QuantiFERON(R) TB Gold-test anbefales å ha i utredningen.

Anne Ma Dyrhol Riise, Med.
avd.HUS 2007

Smitteoppsporinger (§3-1 nr 3)

- Kommunen skal undersøke aktuelle personer med Mantoux-test og henviser personer til spesialisthelsetjenesten for lungerøntgen hvis Mantoux-test er positiv, i samsvar med anbefalte grenseverdier i tabell 1.

Henvisning for lungerøntgen (jfr. Tabell 1)	Mantoux-reaksjon
Spesialist	≥ 5 mm
Ikke-spesialist (vaksinasjonsstat.)	≥ 10 mm
Ikke-spesialist (vaksinasjonsstat.)	≥ 15 mm

- For immunkompetente personer med normalt røntgen thorax og uten tegn til aktiv sykdom er indikasjon for QuantiFERON(R) TB Gold-test relatert til resultat av Mantoux-test i samsvar med anbefalinger i Tabell 1.
- For personer med negativ Mantoux-test (0-5 (9) mm) tas ikke QuantiFERON(R) TB Gold-test og videre oppfølging avsluttes.
- Personer med moderat positiv Mantoux-test (6 (10)-14 mm) henvises dersom positiv eller ikke-konklusiv QuantiFERON(R) TB Gold-test.
- Personer med kraftig positiv Mantoux-test (> 15mm) bør henvises til spesialist uavhengig av resultat av QuantiFERON(R) TB Gold-test, men resultatet bør foreligge vedlagt henvisning. Dette gjelder uavhengig av vaksinasjonsstatus.

Anne Ma Dyrhol Riise, Med.
avd.HUS 2007

Smitteoppsporinger (§3-1 nr 3)

- QuantiFERON(R) TB Gold-testen vil, som Mantoux, måtte gjentas etter 8 uker hvis man henviser med utgangspunkt i resultat påvist ved testing rett etter smitteeksponering.
- Normalt er det liten nytte ved 0-test i en smitteoppsporingssituasjon fordi eksponeringen vanligvis har vart for lenge eller ligger for langt tilbake i tid.
- Normalt vil testing etter 8 uker være godt nok. Unntaket gjelder hvis det er særlig sårbare personer inkludert i smitteoppsporingene, som små barn eller personer med immunsvikt. Begrunnelsen for å undersøke disse raskere er den noe økte risikoen for rask sykdomsutvikling.

Anne Ma Dyrhol Riise, Med.
avd.HUS 2007

Diagnostikk av tuberkulose hos barn.

- Anbefalingene for barn er generelle og gjelder både i forbindelse med ankomstundersøkelse (jf §3-1 nr. 3) og i smitteoppsporinger eller som følge av andre risikosituasjoner (jf §3-1 nr. 3).
- Barn under 15 år blir ikke rutinemessig undersøkt med lungerøntgen og plikt til tuberkuloseundersøkelse omfatter kun tuberkulinprøve.
- IGRA-testene er potensielt nyttige hos barn. Nyttan av de nye testene hos barn vil derfor i hovedsak være å avkrefte latent tuberkulose hos smitteeksponerte. Spesielt for barn er det en fordel med kun ett besøk til teststedet og at IGRA-testene, i motsetning til tuberkulinprøve, ikke fører til "boosting" av immunresponsen.
- Når det gjelder bruk av IGRA-test som supplement til diagnostikk av aktiv tuberkulose, er de studiene som er publisert på barn til dels motstridende og lite konklusive. Erfaringene er mest usikre for de minste barna og ved ekstrapulmonal tuberkulose. Videre studier av disse testene hos barn er derfor nødvendige.
- Norske anbefalinger om klinisk bruk blir derfor gitt med nødvendige forbehold.

Anne Ma Dyrhol Riise, Med.
avd.HUS 2007

Diagnostikk av tuberkulose hos barn

- Alder 0-2**
- Helt unge barn har et umodent immunforsvar og kan oftere ha falsk negativ tuberkulinprøve og negativ/ikke-konklusiv QuantiFERON(R) TB Gold test.
- Ved mistanke om aktiv tuberkulose eller eksposisjon for tuberkulose skal henvisning for spesialistvurdering skje på vide indikasjoner. Spesialist vil beslutte indikasjon for tuberkulinprøve versus de ulike IGRA-testene.
- Sykehistorie og risiko for eksponering for tuberkulose skal tillegges vekt ved vurdering av hvem som bør testes av spesialist. Grunndige opplysninger om dette bør følge en henvisning.
- Eventuell IGRA-test vil være en del av utredningen i spesialisthelsetjenesten både fordi personellet der er mer trent i å stikke på små barn og fordi resultatene må tolkes med forsiktighet.

Anne Ma Dyrhol Riise, Med.
avd.HUS 2007

Diagnostikk av tuberkulose hos barn

- **Alder 2 -16 år**
- Terskelen for henvisning skal være lav. Sykehistorie og risiko for eksponering for tuberkulose skal tillegges vekt ved vurdering av hvem som bør tilses av spesialist. Grundige opplysninger om dette bør følge en henvisning.
- Resultat av QuantiFERON®TB Gold testen bør generelt foreligge for barn som henvises til spesialist. Hos barn, særlig blant yngste, skal testresultater tolkes med forsiktighet. Vurder risiko for falsk negativ Mantoux-test.
- Det kan være vanskelig å få tatt blodprøve av små barn og det kan være aktuelt å henvisse små barn til spesialisthelsetjenesten for å få tatt blodprøven.
- **Kommentarer til flytskjema 5**
- Dersom man mistenker falsk negativ Mantoux- eller QuantiFERON®TB Gold-test, anbefales henvisning til spesialist for vurdering.
- For immunkompetente barn uten tegn til aktiv sykdom er indikasjon for QuantiFERON®TB Gold test relatert til resultat av tuberkulinprøve.
- For barn med negativ Mantoux-test (0-5 mm) tas generelt ikke QuantiFERON®TB Gold test. Videre kontroller avsluttes normalt, men vurderes i hvert enkelt tilfelle, spesielt hos små barn.
- Barn med moderat positiv Mantoux-test (6-14 mm) henvises til spesialist dersom positiv eller ikke-konklusiv QFT.
- Barn med kraftig positiv Mantoux-test (> 15mm) henvises til spesialist uavhengig av resultat av QFT-test, men resultatet bør foreligge vedlagt henvisning.
Anne Ma Dymol Riise, Med.
avd,HUS 2007

Personer med hiv-infeksjon / Immunsvekkelse

- God diagnostikk av latent tuberkulose er spesielt viktig for personer med svekket immunforsvar pga sterkt økt risiko for progresjon til aktiv tuberkulose.
- Det kan omfatte personer med hivinfeksjon, personer som får immunsvekkende behandling av ulike årsaker (høydose corticosteroider, TNF- α -blokkere i behandling ved autoimmune sykdommer, medikamenter v/organtransplantasjon etc), personer med hematologiske sykdommer, diabetes mellitus og personer som skal gjennomgå organtransplantasjon.
- Studier viser hyppigere forekomst av ikke-konklusive resultater av IGRA-tester hos personer med immunsuppresjon. Testene, spesielt T-SPOT.TB®, har likevel en høyere sensitivitet for denne gruppen enn tuberkulinprøven.
- Det anbefales bruk av IGRA-testing for pasienter med økt risiko for reaktivering av latent tuberkulose.
- Vurdering av utredning for latent tuberkulose vil oftest utføres av spesialisthelsetjenesten.
Anne Ma Dymol Riise, Med.
avd,HUS 2007

Personer med hiv-infeksjon / immunsvekkelse

- Med bakgrunn i dagens viten og tilgjengelige studier anbefales følgende bruk av IGRA tester hos immunsvekkede.
 - Alle hivpositive bør vurderes for risiko og eventuelt screenes for latent tuberkulose.
 - For personer med hivinfeksjon og et lett svekket immunforsvar vil generelle anbefalinger for Mantoux- og IGRA-tester kunne benyttes.
 - Hos øvrige immunsupprimerte som skal undersøkes for latent tuberkulose bør tuberkulinprøve suppleres med en IGRA-test, fortrinnsvis QuantiFERON®TB Gold-test, pga muligheten for falsk negativ tuberkulinprøve.
 - Dersom ikke-konklusiv/negativ QuantiFERON®TB Gold-test, men sterk mistanke om eksponering for tuberkulose bør det vurderes utført T-SPOT.TB®-test, spesielt ved lavt CD4 tall hos hivpositive (< 200).
 - Dersom negativ T-SPOT.TB®-test, men sterk mistanke om eksponering for tuberkulose bør pasienten følges nøye med hensyn til utvikling av tuberkulose. Hos hivpositive bør det være aktuelt å ta ny IGRA-test når CD4-tallet har steget under antiretroviral behandling.

Pasienter som skal starte behandling med TNF-alfa-blokkere.

- Behandling med TNF- α -blokkere er indisert ved visse reumatologiske, dermatologiske og gastroenterologiske sykdommer.
- Bruk av TNF- α -blokkere ferdobler risikoen for at pasienter med latent tuberkuloseinfeksjon utvikler aktiv tuberkulose.
- Mange som er kandidater for behandling med TNF- α -blokkere er eldre personer der det har gått lang tid siden smittebøypunkt. Man må derfor spesielt være oppmerksom på at man ikke vet hvor lenge IGRA-testen holder seg positiv hos pasienter som har gjennomgått adekvat behandling for tuberkulose tidligere i livet. Negativ IGRA-test utelukker heller ikke tuberkulose.
- Som en del av utredningen av latent tuberkulose hos disse personene anbefales bruk av IGRA-test, fortrinnsvis QuantiFERON®TB Gold-test primært, i tillegg til Mantoux-test på grunn av muligheten for falsk negativ Mantoux-test. Dersom "ikke-konklusiv" eller negativt svar på QuantiFERON®TB Gold-test bør det vurderes å gjøre T-SPOT.TB® test.
- For vurdering og utredning av latent tuberkulose hos pasienter som er kandidater for behandling med TNF- α -blokkere vises det til retningslinjer for denne gruppen pasienter; *Behandling med TNF- α -blokker og risiko for tuberkulose - råd om vurdering, forebygging og behandling* (Folketelseinstansen 2010).
Anne Ma Dymol Riise, Med.
avd,HUS 2007

Oppsummering

- De viktigste områdene for bruk av IGRA-tester vil være målrettet screening av definerte risikogrupper, smitteoppsporing ved utbrudd og overvåking i forbindelse med immunsuppresjon.
- Implementering av IGRA-tester som en del av utredningen vil gi bedre grunnlag for å vurdere hvilke personer som bør tilses av spesialist og som kan være målgruppe for forebyggende behandling.
- Verken IGRA-testene eller tuberkulinprøve differensierer mellom latent infeksjon og aktiv tuberkulose. De nye testene kan likevel supplere etablerte diagnostiske metoder for påvisning av aktiv tuberkulose.
- Det anbefales at QFT-testen velges som hovedmetode og at den på spesielle indikasjoner inngår som en del av kommunens ansvar for gjennomføring av tuberkuloseundersøkelse.
- Indikasjon for T-SPOT.TB-testen skal vurderes av spesialisthelsetjenesten.
Anne Ma Dymol Riise, Med.
avd,HUS 2007

QFT vs Mantoux

- Man kan vurdere å bruke QFT-testen primært uten forutgående Mantoux-test hos personer som tidligere har vært hyppig undersøkt med tuberkulin og der "boosting" av tuberkulinreaksjon er forventet, hvor immunsvekkelse er kjent eller mistenkt eller hvor det er spesielt viktig å få rask klarhet i om en person er smittet etter eksposisjon.
- Per i dag anbefales at QFT-testen i hovedsak benyttes som et supplement til tuberkulinprøve i diagnostikk av latent TB. I noen tilfeller vil det være berettiget med IGRA-test alene.
- På sikt vil det vurderes hvorvidt IGRA-tester kan erstatte Mantoux-test, slik at man bare utfører en test. Dette vil vurderes ettersom man får mer kunnskap om og praktisk erfaring med testene i klinisk arbeid og i studier.

Anne Ma Dymol Riise, Med.
avd,HUS 2007

Ansvar og finansiering

- Forskriften pålegger alle kommuner og helseregioner å ha et tuberkulosekontrollprogram (jf § 2-1).
- Kommunen har plikt til å dekke alle utgifter knyttet til gjennomføringen av tiltak i tuberkulosekontrollprogrammet som utføres av kommunehelsestjenestens ulike ledd jf § 4-1.
- Innføring av QuantiFERON®TB Gold for enkelte grupper som et ledd i lovpålagt tuberkuloseundersøkelse, inngår i kommunens ansvar for gjennomføring av tuberkulosekontroll (jf forskrift om tuberkulosekontroll §2-1).
- Rutiner for hvordan seleksjon og utføring av QuantiFERON®TB Gold kan gjennomføres lokalt, bør være nedfelt i kommunens tuberkulosekontrollprogram.
- Folkehelseinstituttet utarbeidet i 2005 anbefalinger om medisinsk vurdering av risikofaktorer før henvisning til spesialist, for grupper med moderat tuberkulinreaksjon. Denne medisinske vurderingen erstattes nå av QuantiFERON®TB Gold for personer med positiv tuberkulinprøve.

Anne Ma Dyrhol Riise, Med.
avd.HUS 2007

Ansvar og finansiering

- Oppdages det ved tuberkuloseundersøkelse personer med symptomer eller tegn som kan bety tuberkulose sykdom, skal vedkommende henvises til spesialist. Videre utredning og oppfølging av disse personene ligger inn under spesialisthelsestjenestens ansvar.
- Jf forskriftens § 4-3 har de regionale helseforetak plikt til å dekke alle utgifter knyttet til gjennomføringen av tiltak i tuberkulosekontrollprogrammet som utføres spesialisthelsestjenesten og utgifter knyttet til oppfølging jf § 3-3.
- Vi anser det som naturlig at analysen av QuantiFERON®TB Gold kan tilbys på regionalt nivå med utgangspunkt i de regionale helseforetakene.
- Siden anbefalingene om å benytte T-SPOT.TB®-testen omfatter langt færre personer, anser vi at det i første omgang vil være tilstrekkelig med en sentral institusjon som kan tilby testen. Folkehelseinstituttet (Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi) vurderer dette som en mulig oppgave for dem, under forutsetning av at det foreligger tilførsel av ressurser. Dette er per i dag ikke klarlagt.

Anne Ma Dyrhol Riise, Med.
avd.HUS 2007

Implementering av retningslinjer

- En omlegging av tuberkulosekontrollen til også å omfatte IGRA-tester vil måtte skje gradvis
- Praktisk gjennomføring må planlegges, rutiner etableres, budsjetter tilpasses og laboratoriekapasiteten bygges opp, før innføring av testen kan være ferdig implementert.
- Det er viktig at kommuner og helseforetak forbereder dette og det vil være naturlig å forvente at implementeringen vil være ferdig innen utgangen av 2007 (?)

Anne Ma Dyrhol Riise, Med.
avd.HUS 2007

Hovedbudskap

- IGRA-test anbefales generelt tatt sekundært til positiv Mantoux-test som en del av kommunens ansvar for screening av personer med plikt til tuberkuloseundersøkelse.
- QuantiFERON® TB Gold -testen er billigere og enklere å analysere enn T-SPOT.TB® og anbefales derfor som førstevalg.
- T-SPOT.TB® gir noe høyere sensitivitet og færre ikke-konklusive resultater hos personer med betydelig immunsvakelse og hos små barn med umodent immunsystem og anbefales derfor tatt sekundært til ikke-konklusiv QuantiFERON® TB Gold test for disse gruppene.
- Det er ikke kjent hvorvidt testene kan brukes prognostisk med tanke på risiko for utvikling fra latent tuberkulose til aktiv sykdom eller ved monitorering av behandling.

Anne Ma Dyrhol Riise, Med.
avd.HUS 2007

Aspekter ved innføring av IGRA-tester

- Medisinsk anbefaling IGRA test
- Lovpålagte undersøkelser
 - Endring av foreskrifter?
 - Anbefaling BCG vaksine
 - Anbefaling testing av skolebarn
- Anbefaling for profylaktisk behandling
- Ansvar: kommune vs. spesialisthelsetjeneste
- Økonomi: kostnad QFT-rør + Mantoux

Anne Ma Dyrhol Riise, Med.
avd.HUS 2007