



Vergelijkende studie van Quantiferon TB Gold In Tube met T-Spot voor de diagnose van een latente tuberculose infectie bij immuungecompromitteerden en kinderen.

Author: Dr. Julie Jacobs
Supervisor: Prof. Dr. Veroniek Saegeman
Search/methodology verified by: Prof. Dr. Pieter Vermeersch
Date: 16 April 2013

CLINICAL BOTTOM LINE

De diagnose van een latente tuberculose infectie (LTBI) kon tot 2001 enkel gesteld worden met behulp van de tuberculine huidtest (TST). De TST kent echter een aantal belangrijke beperkingen. Ze is weinig specifiek na Bacille Calmette-Guérin(BCG)-vaccinatie en bij infecties met niet-tuberculeuze mycobacteriën. Deze test is tevens weinig sensitief bij zeer jonge personen en bij patiënten met een verminderde cellulaire afweer. Juist deze populaties hebben een hoger risico op LTBI-reactivatie en dus het ontstaan van actieve en besmettelijke ziekte.

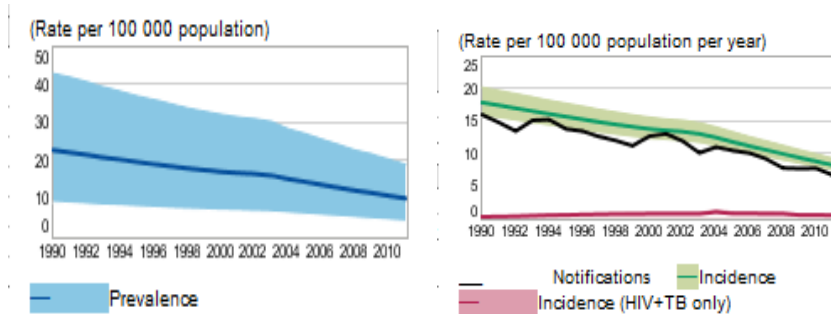
In 2001 kwam een nieuwe soort test op de markt namelijk de Interferon Gamma Release Assay (IGRA). Commercieel zijn de T-Spot TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK) en de Quantiferon TB Gold In Tube (QFT-GIT) (Cellestis, Carnegie, Australia) beschikbaar. De plaats van IGRA's in de diagnose van LTBI is nog niet helemaal duidelijk. Het vergelijken van de diagnostische performanties van de IGRA's onderling en de IGRA's met de TST voor de diagnose van LTBI is zeer moeilijk door de afwezigheid van een gouden standaard.

Ondanks deze bestaande onduidelijkheid over de exacte plaats van IGRA's in de diagnostiek van LTBI werden ze al in verschillende internationale guidelines opgenomen. Een selectief gebruik van IGRA's lijkt aangewezen in de klinische praktijk gezien hun vermoedelijk betere performantie in bepaalde subgroepen van patiënten. In die zin kunnen ze zeker een bijdrage leveren tot een betere tuberculosecontrole.

CLINICAL / DIAGNOSTIC SCENARIO

Tuberculose (tbc) is een wijdverspreide dodelijke ziekte veroorzaakt door Mycobacterium tuberculosis. Wereldwijd schat men dat een derde van de bevolking besmet is met dit micro-organisme.

Voornamelijk in ontwikkelingslanden vormt tbc een zeer belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. Het gebrek aan goede diagnostische mogelijkheden vormt tevens een oorzaak van dit probleem. Tuberculose is geen courante ziekte meer in België, maar is nog niet verdwenen. De cijfers blijven wel langzaam dalen. In 2010 werden in België 1115 nieuwe gevallen vastgesteld. Dit is een incidentie van ongeveer 10 op 100 000 inwoners per jaar. (Figuur 1)



Figuur 1: Prevalentie en incidentie van tbc in België van 1990 t.e.m. 2010. Bron: WHO

Een besmetting met tuberkelbacillen gebeurt via aerosol. Na hoesten, niezen of spreken kunnen besmette sputumdruppels indrogen tot druppelkernen van kleiner dan 5 μm die langere tijd in de lucht blijven zweven en bij inademing in de alveoli van de nieuwe gastheer kunnen doordringen. Wanneer je de bacteriën inademt, zullen ze in 50% van de gevallen meteen worden geëlimineerd door het lichaam. In de andere helft van de besmette personen, zal de ingeademde bacil echter tot aan de alveoli geraken. Daar zal ze zich intracellulair, in de monocytën vermenigvuldigen. Men spreekt dan van infectie.

In de meerderheid van de gevallen (90%) geeft een infectie geen ziekteverschijnselen. De bacteriën blijven latent of slapend aanwezig in de longen en er ontstaat een soort balans tussen de bacteriën en het eigen immuunsysteem. Het lichaam houdt de bacteriën onder controle, er zijn geen symptomen. Men spreekt van een latente tuberculose infectie (LTBI). Deze personen zijn niet besmettelijk voor de omgeving.

Slechts 10% a 15% van de personen geïnfecteerd zullen ooit ziek worden. De incubatieperiode varieert van 8 weken tot levenslang. Van de personen die ziek worden, zal 80% symptomen ontwikkelen in de eerste 2 jaar na infectie. De resterende 20% ontwikkelt de ziekte pas na een langere periode, die soms tientallen jaren kan beslaan. Hier gaat het dus om een LTBI dewelke reactiveert. In het geval van TNF- α -inhibitor-therapie of gelijktijdige Hiv-infectie is de kans op overgang van infectie naar ziekte beduidend hoger. (1,2) Ook bij kinderen jonger dan 5 jaar is de kans op ziekteontwikkeling 4 à 5 keer groter dan bij volwassenen. Bij kinderen bestaat tevens een hoog risico op gecompliceerde vormen van tuberculose.

In landen met een lage tbc-prevalentie, zoals België, zal men zich voornamelijk concentreren op de risicogroepen om tuberculose onder controle te krijgen. De diagnose en behandeling van LTBI zal in risicogroepen voornamelijk van belang zijn. Behandeling zal hier immers nodig zijn, niet enkel voor het verminderen van het risico op morbiditeit en mortaliteit van de individuele besmette patiënt, maar ook voor het vermijden van besmetting van de omgeving.

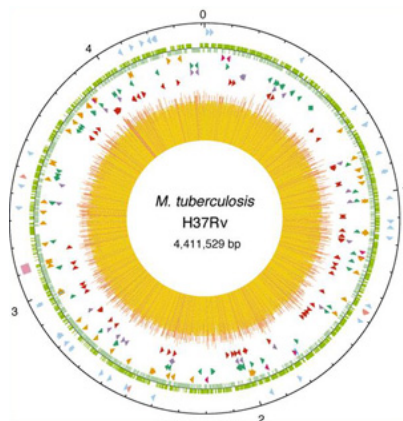
Vooraleer te behandelen is er natuurlijk nood aan een goede diagnostische test om een LTBI op te sporen. Enkel zo zal een adequate tbc-controle mogelijk zijn. (3) Spijtig genoeg kan de aanwezigheid van LTBI niet rechtstreeks worden aangetoond, maar moet men infectie aantonen door de immuunrespons op specifieke eiwitten te meten.

Al jaren wordt de tuberculine huidtest (TST), ook Mantoux of intradermotest genoemd, gebruikt ter diagnose van een LTBI. Hierbij spuit men intradermaal een kleine hoeveelheid van een cocktail van meer dan 200 specifieke eiwitten van de tuberculose-bacil in, namelijk het purified protein derivative (PPD). Na een drietal dagen beoordeelt men dan de afweerreactie op deze plaats. Men spoort hier

een vertraagde overgevoelighedsreactie op. De TST kent echter een aantal beperkingen. Ze is weinig specifiek. Er zal immers ook een reactie ontstaan bij mensen geïnfecteerd met niet tuberculeuze mycobacteriën en bij mensen gevaccineerd met BCG. Deze test is tevens weinig sensitief bij jonge en zeer oude patiënten en bij patiënten met een verminderde cellulair afweer. Bij deze laatste groep is er soms een verminderde of zelfs geen reactie zichtbaar, dit noemt men anergie. Daarenboven is er nood aan een tweede doktersbezoek na 48 tot 72 uur voor het aflezen en interpreteren ervan. Ook kan het herhaaldelijk uitvoeren van de TST leiden tot boosting van de huidreactie.

In 2001 kwam, dankzij een betere kennis van het Mycobacterium-genoom (Figuur 2), een nieuwe soort test op de markt namelijk de Interferon Gamma Release Assay (IGRA). Twee testen zijn beschikbaar; de ELISpot waarin men rechtstreeks het aantal Interferon-gamma (IFN- γ) secreterende T-cellen telt en de volbloed ELISA waarin de IFN- γ secretie bepaald wordt. Commercieel zijn ze beschikbaar als respectievelijk de T-Spot TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK) en de Quantiferon TB Gold In Tube (QFT-GIT) (Cellestis, Carnegie, Australia). Met deze ex-vivo testen wordt een Mycobacterium tuberculosis complex-infectie opgespoord door de interferon-gammaproductie van gesensitiseerde T-cellen te meten na stimulatie met specifieke TB-antigenen. Dit vraagt voor beide testen een overnachtincubatie. De respons van de T-cellen wordt gebruikt als maat voor de aanwezigheid van cellulair immuniteit tegen M. tuberculosis complex en dus voor infectie.

Deze antigenen, namelijk ESAT-6 (Early secretory antigenic target-6) en CFP10 (culture filtrate protein 10), zijn specifiek voor Mycobacterium tuberculosis complex. Bij de QFT-GIT is naast ESAT-6 en CFP10 het antigen TB7.7 aanwezig. Ze zijn afwezig in het BCG vaccin en in de meeste niet-tuberculeuze mycobacteriën (uitgezonderd M. kansasii, M. szulgai, M. marinum, M. flavescens en M. gastrii). (2) Hierdoor hebben ze een hogere specificiteit dan de TST. Bovendien zouden ze, hoewel duurder dan de Mantouxtest, kosteneffectiever zijn daar ze minder aanleiding geven tot vals positieve resultaten en bijgevolg onnodige therapie. Dit moet echter nog worden bevestigd door grote studies voor tbc laag endemische landen. Ook hebben de IGRA's de mogelijkheid om te werken met een interne positieve controle, waardoor anergie wordt opgespoord en dit geen aanleiding zal geven tot vals negatieve resultaten.



Figuur 2: Het Mycobacterium tuberculosis genoom. Bron: Nature 1998

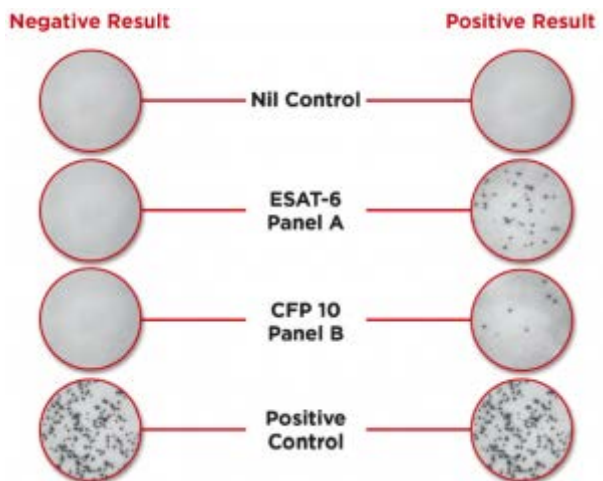
De Quantiferon TB Gold In Tube (QFT-GIT) (Figuur 3) is een “enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA) die de secretie van IFN- γ meet. De T-Spot TB (figuur 4) is een “enzyme-linked immunospot” (ELISPOT) en bepaalt rechtstreeks het aantal IFN- γ secreterende T-cellen. De T-spot is technisch moeilijker uitvoerbaar dan de QFT-GIT en moet na maximum 32 u. na staalafname worden bewerkt. Wanneer de T-spot is ingezet kan ook niet worden gewacht en moet na 16 uren incubatie het staal verder worden behandeld. Bij de QFT-GIT kan na incubatie, verplicht maximum 16 u. na staalname,

en vervolgens na centrifugatie de test worden uitgesteld waardoor deze meer flexibiliteit heeft dan de T-spot. Het plasma kan namelijk gedurende 4 weken bewaard worden in de koelkast.

De plaats van IGRA's in de diagnose van LTBI is nog niet helemaal duidelijk. Volgens sommige richtlijnen worden deze testen gezien als een volwaardig alternatief van de TST en volgens andere zijn ze slechts een hulpmiddel. Een selectief gebruik van IGRA's lijkt aangewezen in de klinische praktijk gezien hun betere performantie in bepaalde subgroepen van patiënten, zoals bij immuungecompromitteerden.



Figuur 3: QFT-GIT test bestaat uit 3 bloedtubes: de grijze tube is de negatieve controle; de rode tube is de eigenlijke test met de antigenen CFP10, ESAT-6 en TB7.7; de paarse tube is de positieve controle.
Bron: www.cellestis.com



Figuur 4: T-Spot, men beschikt naast de twee wells met de antigenen CFP10 en ESAT-6 steeds over een negatieve en een positieve controle per staal.
Bron: www.tspot.com

Daarenboven zou de T-Spot TB een hogere sensitiviteit hebben dan de Quantiferon-TB Gold of Mantoux test bij immuungecompromitteerden. (4.5) Er zijn echter nog weinig gegevens over deze testen beschikbaar bij immuungecompromitteerden, ouderen en kinderen. In tegenstelling tot de TST zijn IGRA's tevens bruikbaar op andere dan bloedstalen, zoals pleura, broncho-alveolair lavagevocht en ascites. Ook hier zou de T-Spot een betere sensitiviteit hebben dan QFT-GIT. Geen enkele IGRA heeft echter voor deze staalsoorten een licentie tot op heden.(16)

Het vergelijken van de diagnostische performanties van de IGRA's onderling en de IGRA's met de TST voor de diagnose van LTBI is zeer moeilijk. Het is namelijk onmogelijk de sensitiviteit en specificiteit rechtstreeks en objectief te bepalen in afwezigheid van een gouden standaard. In verschillende onderzoeken maakt men daarom gebruik van andere voorspellende factoren zoals in de voorgeschiedenis nabij contact met TBC besmette individuen. Veelal neemt men actieve TB als een surrogaat voor LTBI om de sensitiviteit te schatten. Zo ook zal een negatieve IGRA bij gezonde BCG-gevaccineerde individuen met een laag risico op infectie gebruikt worden voor een schatting van de specificiteit. (2)

QUESTIONS

- 1) Zijn IGRA's betere testen voor het opsporen van LTBI bij immuungecompromitteerden en kinderen in België?
- 2) Is de T-Spot een betere test dan de Quantiferon TB test voor het opsporen van LTBI bij immuungecompromitteerden en kinderen in België?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: "IGRA", "LTBI", "TST", "T-Spot", "Quantiferon", "Immunocompromised", "children"
- 2) PubMed Clinical Queries (from 2000): Systematic Reviews
- 3) Cochrane
- 4) www.uptodate.com
- 5) Guidelines: NICE (NHS) 2011, CDC (USA) 2010, ECDC (Europa) 2011, BVP-SVP (België) 2013

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

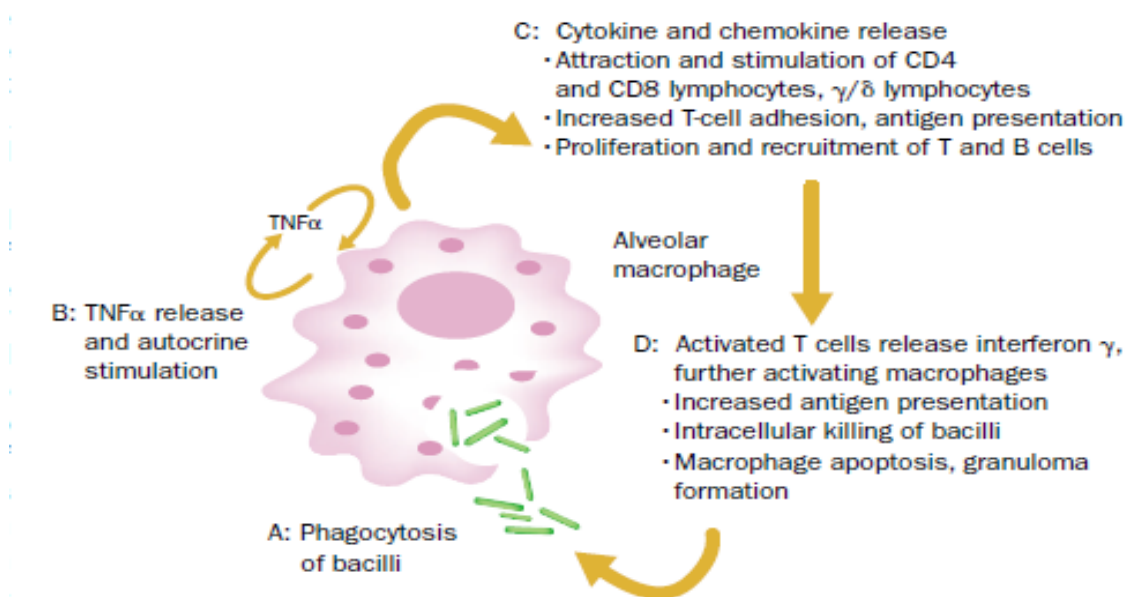
1. Drusaczynska et al. M tuberculosis Infection – Pathogenesis, Diagnosis, Treatment and prevention strategies. Polish Journal of Microbiology. 2012; 61(1): 3-10.
2. Ajit Lalvani; Manisch Pareek. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection, bmb.oxfordjournals.org. Visited at 4/2013
3. Madhukar Pai, Dick Menzies. Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection, www.uptodate.com. Visited at 4/2013
4. Lisa Adams, Jeffrey Starke. Latent tuberculosis infection in children, www.uptodate.com. Visited at 4/2013
5. R. Horvat, M. Pentella. From the arm to the test tube: Laboratory's new role in tuberculosis testing. Clinical Microbiology newsletter. August 2012, 34 (15)
6. RIVM richtlijn infectieziektebestrijding, www.rivm.nl. Visited at 4/2013
7. James Versalovic et al. Manual of Clinical Microbiology, 10th edition, volume I p.472
8. Toossi Z, Mayanja-Kizza, Hirsch et al. Impact of tuberculosis on HIV-I activity in dually infected patients. Exp Immunol 2001, 123(2):233-238
9. Stinkens, Lagrou, Westhovens. Opsporen van latent Mycobacterium tuberculosis infectie door middel van de quantiferon-TB Gold Test in een immuungecompromitteerde populatie. seminariewerk
10. Madhukar pai, dick Menzies et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients. www.uptodate.com, Visited at 4/2013
11. Christoph Stephan et al. Comparing QuantiFERON-tuberculosis gold, T-SPOT tuberculosis and tuberculin skin test in HIV-infected individuals from a low prevalence tuberculosis country. AIDS. 2008 30;22(18):2471-9.
12. José M Ramos, I Catalina Robledano. PMC3482589 Contribution of Interferon gamma release assays testing to the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients: A comparison of QuantiFERON-TB Gold In Tube, T-SPOT.TB and tuberculin skin test. Infect Dis. 2012; 12: 169.
13. Cattamanchi A, Smith R et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;56(3):230
14. Madhukar pai, dick Menzies. Diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV- infected patients;, www.uptodate.com; Visited at 4/2013
15. Guideline NICE(NHS), 2011
16. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. ECDC Guidance, Stockholm, 2011.
17. Updated Guidelines for using Interferon gamma release assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection United States. MMWR 2010; 59

18. Voorstel Guidelines Belgische vereniging voor pneumologie, 2013
19. Grant AD, Charalambous S et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA*. 2005;293(22):2719.
20. Robert S Wallis. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and mycobacterial infections. www.uptodate.com
21. Askling J, Forod CM, Brandt L et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonist in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986
22. Loreto Carmona et al. Effectiveness of Recommendations to Prevent Reactivation of Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Arthritis & Rheumatism*. 2005; 52 (6):1766–1772
23. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):372-9
24. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev*. 2008;8(2):147-52.
25. Matulis G 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(1):84-90
26. Bocchino et al. Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;Oct;27(10):907-13
27. Domínguez et al. Interferon-gamma Assays in the Diagnosis of Tuberculosis Infection in Psoriasis Patients Who Are Candidates for Biologic Therapies. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(10):880-886
28. Mínguez, Latorre et al. Interferon-gamma release assays in the detection of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory arthritis scheduled for anti-tumour necrosis factor treatment *Clin Rheumatol*. 2012;31(5):785-94
29. Latent tuberculosis infection in children, www.uptodate.com, Visited at 4/2013
30. Meenu Singh & Arushi Gahlot Saini & Nidhi Anil & Amit Aggarwal. Latent Tuberculosis in Children: Diagnosis and Management. *Indian J Pediatr*. 2011;78(4):464-8
31. Amanatidou et al. Latent tuberculosis infection in children: diagnostic Approaches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(7):1285-94
32. M. Mandalakas et al. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(8):1018-32.
33. Dheda K et al. T-cell interferon-gamma release assays for the rapid immunodiagnosis of tuberculosis: clinical utility in high-burden vs. low-burden settings. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(3):188-200
34. Diel et al. A Negative and positive predictive value of a whole-blood IGRA for developing active TB - an update. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;(183):88–95
35. Horvat, R.T.; Pentella, M. *Clinical Microbiology Newsletter*, From the arm to the test tube: Laboratory's new role in Tuberculosis testing. 2012; (34):117-125

APPRAISAL

Diagnose van tbc bij immunogecompromitteerden

Na infectie met *M. tuberculosis* zal een T-cel gemedieerde respons op gang komen. De meeste tbc-infecties worden door het immuunsysteem van de gastheer onder controle gehouden waardoor besmetting van anderen wordt voorkomen. Het geïnfecteerde longweefsel zal verhard en littekenweefsel vormen waardoor de mycobacterie wordt vastgezet. Deze letsels noemt men granulomen en bestaan uit een centrum van macrofagen, Langerhans-reuzencellen en necrotisch debris die worden omringd door macrofagen en lymfocyten. TNF-alfa speelt naast IFN- γ een zeer belangrijke rol in dit proces. Individuen met een afgezwakt immuunsysteem of onder therapie met TNF-alfa blokkers zullen niet in staat zijn de mycobacteriën in granulomen te houden of op te slaan. Hierdoor kan een LBTI reactiveren en actieve ziekte ontstaan. (Figuur 5)



Figuur 5: Rol van TNF- α en IFN- γ in de controle van tuberculose. Bron: Gardam et al. Lancet Infect Dis. 2003

De incubatieperiode van tuberculose varieert van 8 weken tot levenslang. In het geval van therapie met TNF- α remmers of gelijktijdige hiv-infectie is de kans op overgang van infectie naar ziekte beduidend hoger. Hierdoor is de gemiddelde incubatieperiode bij immunogecompromitteerden veel korter. Bij immunogecompromitteerden zal een actieve tuberculose vaak atypisch presenteren en afwijkingen op de longfoto kunnen zelfs geheel ontbreken, waardoor de diagnose wordt bemoeilijkt.(6)

In niet tbc-endemische gebieden veronderstelt men dat de meeste tbc gevallen bij immunogecompromitteerden ontstaan door reactivatie van een latente tuberculose infectie. De preventie van tbc bestaat dan ook enkel uit screening naar LTBI en bij positiviteit behandeling. Daarentegen dient men in endemische gebieden bij een nieuwe diagnose van tbc eveneens de mogelijkheid van een primo-infectie te beschouwen. In deze populatie zal men meer moeten doen dan enkel screening voor LTBI. Ook in ons land zijn er bepaalde groepen, zoals gedetineerden en immigranten, welke meer risico hebben op infectie met tbc. Hier moet men dus tevens bedacht zijn op besmetting vanuit de omgeving en indien immunogecompromitteerd op snelle evolutie naar actieve ziekte.

Welke screeningsmethode voor LTBI bij immuungecompromitteerden gebruikt dient te worden kent nog veel discussie en wordt hieronder besproken. We maken hier een onderscheid tussen hiv-geïnfecteerden en immuungecompromitteerden ten gevolge van immunosuppressieve therapie.

Tbc-controle bij hiv-geïnfecteerden

Tuberculose is één van de belangrijkste doodsoorzaken bij Hiv-patiënten. Volgens de WHO zou 1 op 4 van de tuberculose-doden hiv-gerelateerd zijn.(7) Co-infectie met hiv verhoogt de kans op actieve tbc enerzijds door het vergemakkelijken van reactivatie van LTBI en anderzijds door een versnelde evolutie van een infectie tot actieve ziekte. Een verklaring is niet alleen een gedaalde cellulaire immuniteit, maar in het bijzonder ook een depletie van tuberculose specifieke T-helper cellen. Deze T-cellen spelen immers een voorname rol bij IFN- γ , een cytokine dat essentieel is voor de activatie van macrofagen en aldus ziektecontrole. Daarenboven zal ook het verloop van de hiv-infectie worden versneld door de tuberculose-bacil. Door beïnvloeding van multipale cytokines en pathways, waaronder TNF- α , MCP, p 38 MAP kinase pathways zal een co-infectie met tbc leiden tot een verhoogde virale replicatie en heterogeniteit en aldus een snellere ziekteprogressie van hiv. (8,9) Het risico om actieve tbc te ontwikkelen is 10 à 15% per jaar bij hiv-geïnfecteerden met LTBI. In de algemene bevolking met LTBI is het risico op activatie tijdens de gehele levensduur slechts 10%. Detectie en therapie van LTBI is dus cruciaal om hiv-geassocieerde tbc en verdere transmissie te voorkomen. Natuurlijk dient eerst een actieve tbc te worden uitgesloten alvorens de behandeling van LTBI te starten, dit om resistentie te voorkomen.

De TST is bij hiv-geïnfecteerden minder betrouwbaar. Bij een TST wordt immers een immuunreactie gemeten en bij immuungecompromitteerde hiv-patiënten kan deze test bijgevolg vals-negatief zijn.(10) De IGRA's zijn tevens minder betrouwbaar bij hiv-geïnfecteerden, maar lijken minder beïnvloed dan de TST. De T-Spot lijkt bovendien minder benadeeld dan de GFT-GIT. Hoewel dit voordeel van de T-Spot theoretisch kan vermoed worden, bestaat er weinig bewezen evidentie hieromtrent. Bij de T-Spot test gaat men namelijk de witte bloedcellen verzamelen en natellen zodanig dat men bij een hiv-patiënt met een leukopenie toch genoeg cellen verzamelt om de immuunreactie te meten.

Een voorbeeld van een grote studie is het werk van C. Stephan et al.. Hierin werd de TST met de GFT-GIT en T-Spot vergeleken voor de diagnose van LTBI bij 286 Hiv-positieve patiënten. De IGRA's gaven significant meer positieve resultaten dan de TST. De QFT-GIT en de T-Spot waren respectievelijk in 19% en 24% positief, terwijl dit voor de TST slechts 13% was. Hieruit kunnen we voor deze populatie een betere sensitiviteit van de IGRA's afleiden in tbc laag endemische landen. Uit verschillende studies bij immuuncompetente individuen weten we dat beide IGRA's zeer specifiek zijn. In deze Duitse studie hadden 98 patiënten één positief testresultaat voor minstens één van de IGRA's waaruit blijkt dat de prevalentie van latente TB infectie bij Hiv-geïnfecteerden rond 35% ligt. Hieruit kunnen we afleiden dat beide IGRA's en zeker ook de TST een lagere sensitiviteit hebben voor het opsporen van LTBI bij immuungecompromitteerden dan bij immuuncompetente personen. Uit deze studie kwam men tot een sensitiviteit van minder dan 53% voor de QFT-GIT, 67% voor de T-Spot en slechts 37% voor de TST.

C. Stephan et al vond significant meer onbesliste resultaten met de T-Spot TB dan met QFT-GIT. Anderzijds werd in een Italiaanse studie een significant groter aantal van onbesliste resultaten met QFT-GIT gevonden dan met de T-Spot. Deze discordantie is waarschijnlijk te wijten aan het verschil in populaties. In de Italiaanse studie bestond de populatie uit een groot aantal immuungecompromitteerden t.g.v. hiv-infectie terwijl in de Duitse studie voornamelijk asymptomatische HIV patiënten onder antiretrovirale therapie werden geïncubeerd. (11)

Een review van Adithya Cattamanchi et al. besluit dan weer dat de TST en IGRA's gelijkwaardig worden beschouwd voor de diagnose van LTBI bij HIV-geïnficeerden. (13)

Algemeen kan men besluiten dat er nog geen duidelijk evidentie bestaat over de aanbevolen testmethode voor LTBI bij hiv-geïnficeerden. Er bestaat nog steeds veel onenigheid in de keuze tussen TST of IGRA's bij deze subgroep. Vergelijkende studies tussen de TST en IGRA's in de hiv-besmette populatie verschillen sterk. Er is nood aan goede prospectieve vergelijkende studies om uit te maken welke test het grootste voordeel van behandeling van LTBI voorspelt. De reden van deze blijvende onduidelijkheden is waarschijnlijk het gebrek aan een gouden standaard ter diagnose. De enige manier om de voorspellende waarde van de test te bepalen is met behulp van grote studies met een lange termijn follow-up om zo te bepalen wie actieve tbc ontwikkelt.

In sommige situaties kunnen echter bepaalde testmethodes de voorkeur krijgen. Elke test beschikt namelijk over eigen specifieke voor- en nadelen. In vergelijking met de IGRA's is de TST een relatief goedkope en simpele test, welke geen nood heeft aan laboratoria. In vergelijking met de TST hebben de IGRA's het voordeel minder vals positieve resultaten te genereren t.g.v. BCG-vaccinatie of infectie met niet-tuberculeuze mycobacteriën. Tevens is er betere standaardisatie mogelijk en vervalt de nood aan een tweede consultatie. Daartegenover staat dat de IGRA's duurder en technisch moeilijker zijn. De beslissing over welke test nu juist gebruikt dient te worden, is dan ook afhankelijk van verschillende praktische factoren, zoals de beschikbare middelen en de lokaal geldende guidelines.

Wanneer men moet testen en behandelen voor LTBI verschilt ook naargelang de middelen en tbc-prevalentie. Zo zou men in ontwikkelde landen alle nieuwe hiv-geïnficeerden moeten onderzoeken op LTBI, ook diegenen die in een gebied wonen met een lage tbc-prevalentie. Omdat de sensitiviteit van de testen daalt met immuunsuppressie zou men zo snel mogelijk na hiv-diagnose moeten testen op LTBI. Verder wordt aanbevolen bij negatieve testresultaten bij een patiënt met reeds geavanceerde immuunsuppressie (CD4 aantal van < 200 cellen/ml.) te hertesten na start van antiretrovirale therapie en dus bij verbeterde immuunstatus. (14) In gebieden waar minder middelen voorhanden zijn wordt aangeraden LTBI therapie te starten bij TST-positieve hiv-geïnficeerde individuen. Bij individuen waar de TST negatief is, wordt geen voordeel gevonden om deze patiënten te behandelen voor LTBI. De WHO raadt het gebruik van IGRA's niet aan in deze landen. Dit omwille van het gebrek aan voldoende data over de performantie van de testen in landen waar tbc en hiv endemisch zijn. Bij individuen in tbc endemische gebieden waar geen testmogelijkheden zijn, wordt aangeraden steeds LTBI therapie te starten. Dit werd gemotiveerd door verschillende studies in tbc endemisch gebied waar een 40 tot 50 procent afname van actieve tbc werd vastgesteld bij behandeling van hiv-geïnficeerden zonder het vooraf testen van LTBI. (15) Patiënten die recent in contact kwamen met een open tbc zouden ook steeds moeten worden behandeld onafhankelijk van het testresultaat.(12)

Ondanks het gebrek aan klinische trials over het gecombineerd gebruik van TST met IGRA zijn er vele algoritmes die dit ondersteunen. De suboptimale sensitiviteit van beide testen kan zo worden verbeterd in de immuungecompromitteerde populatie. Vele landen (waaronder Portugal, Slowakije, Nederland, Zuid-Korea, Kroatië en het Verenigd Koninkrijk) bevelen een simultane TST met IGRA aan. Andere landen (vb.: Canada, Italië, Ierland, Saudi-Arabië en Spanje) raden enkel de IGRA-test aan bij een negatieve TST. Enkel in Zwitserland, Frankrijk en Bulgarije is de IGRA de eerste keuze. In de Verenigde Staten van Amerika raadt het CDC (Centers for Disease Control) een bijkomende IGRA of TST aan indien de eerste test (onafhankelijk van de testmethode) negatief was. De Belgische vereniging voor Pneumologie stelt een tweestapsmethode voor, dit dient echter nog finaal te worden goedgekeurd. Men zal starten met de TST, en indien deze positief is zal men LTBI besluiten tenzij bij

BCG-gevaccineerden. Bij deze groep zal men namelijk nog een IGRA uitvoeren. Indien de TST negatief is, zal men bijkomend steeds een IGRA uitvoeren en indien positief LTBI besluiten. Indien deze IGRA ook negatief is, zal men LTBI onwaarschijnlijk achten. Indien echter een persoon moet getest worden met een CD4 aantal $\leq 500/\text{ml}$, zal men zich enkel en alleen baseren op een IGRA. (Zie figuur 6) (15,16,17,18)

1) CD4 cellen $\leq 500/\text{ml}$ → IGRA

- IGRA Positief: LTBI
- IGRA Negatief : waarschijnlijk geen LTBI

2) CD4 aantal $> 500/\text{ml}$. → TST (Cut- off $\geq 5\text{mm.}$)

- TST positief: LTBI (IGRA indien BCG-vaccinatie)
- TST negatief: IGRA

Figuur 6: Tweestapsmethode ter diagnose van LTBI bij immuungecompromitteerden zoals voorgesteld door de Belgische Vereniging voor Pneumologie. Nog fin aal goed te keuren. Bron: voorstel IGRA guidelines 2013 , BVP-SBP

Algemeen kan men stellen dat de sensitiviteit van alle testen om LTBI op te sporen bij hiv-positieve individuen laag is. Zelfs in patiënten met een bewezen tuberculose zal een groot deel (tot 42%!) geen enkel positief testresultaat hebben. In verschillende studies werd aangetoond dat een positieve TST een hoger risico inhoudt op reactivatie van LTBI. De TST heeft echter een zeer lage sensitiviteit en zal een groot deel van de LTBI-geïnfecteerden missen. De IGRA's daarentegen hebben waarschijnlijk niet alleen een hogere sensitiviteit, maar tevens een hogere specificiteit in tbc laag endemische landen. De QFT-GIT is meer afhankelijk van het aantal CD4-cellen dan de T-Spot. Daarom zou indien slechts één test wordt gekozen, de T-Spot TB de voorkeur moet krijgen bij HIV-besmette personen en dan specifiek in gevallen van geëvolueerde immuunsuppressie. Een combinatie van deze verschillende testen zou een mogelijke oplossing kunnen zijn voor het verhogen van de gevoeligheid. Zo zou bijvoorbeeld kunnen worden gestart met een TST en bij negatief testresultaat bijkomend een T-spot uitvoeren, zeker indien fors immuungecompromiteerd. De kosteneffectiviteit van deze benadering moet echter nog grondig worden geëvalueerd in tbc laag endemische landen. (11,12,13)

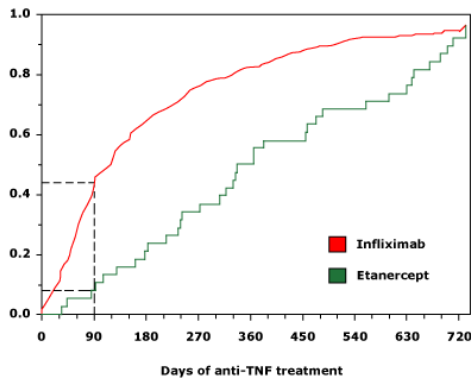
Tbc-controle bij inflammatoire aandoeningen en therapie met anti-TNF- α therapie

TNF- α inhibitoren worden gebruikt als therapie bij verschillende inflammatoire aandoeningen, zoals bijvoorbeeld reumatoïde artritis, de ziekte van Crohn en psoriasis. Deze TNF- α inhibitoren hebben een aantal bijwerkingen waaronder een verhoogd risico op reactivatie van LTBI. TNF- α speelt namelijk een zeer belangrijke rol in de afweer tegen mycobacteriën.

Het verhoogde risico op reactivatie van LTBI verschilt sterk tussen de TNF- α inhibitoren onderling. Het risico is hoger bij infliximab en adalimumab dan met etanercept. (19) Vele studies maken een overschatting van het toegenomen risico op LTBI reactivatie door anti-TNF- α therapie omdat deze als controlepopulatie vaak een groep nemen zonder inflammatoire aandoening. Echter is het duidelijk dat inflammatoire aandoeningen op zich reeds het risico op reactivatie van LTBI verhogen. Dit risico neemt, volgens een Zweedse studie, echter nog 4 maal toe in combinatie met een TNF- α inhibitor. In dit onderzoek werden enkel infliximab en etanercept getest. (20)

Een actieve tbc kort na start van TNF-alfa inhibitoren is waarschijnlijk het gevolg van een LTBI reactivatie. Indien tbc later begint, kan dit enerzijds een laattijdige LTBI reactivatie zijn of anderzijds een nieuwe tbc-infectie met snel actieve ziekte. Ook hier zien we verschillen tussen de TNF- α

inhibitoren onderling. Zo zal 43 % van de infliximab-geassocieerde tbc gevallen tijdens de eerste 90 dagen van therapie ontstaan, terwijl dit slechts 10% is bij etanercept. (figuur 7)



Figuur 7: cumulatieve proporties van tbc bij patiënten behandeld met infliximab of etanercept over de duur van anti-TNF therapie. Bron: Wallis et al. Clin Infect Dis 2005

Tbc die ontstaat na het nemen van TNF- α inhibitoren zal zich meer extrapulmonaal en vaker gedissemineerd presenteren dan bij de algemene populatie. Doordat de pulmonale symptomen van tbc vaak ontbreken, wordt de diagnose mogelijks met vertraging gesteld.

Door het verhoogde risico van LTBI reactivatie is het aangeraden te screenen op LTBI alvorens TNF- α inhibitoren op te starten. In een Spaanse studie werd een daling van 74% van tbc gevallen geconstateerd door introductie van LTBI-screening en behandeling van patiënten met reumatoïde artritis behandeld met infliximab. (21) Het voordeel van screening werd ook reeds aangetoond door Wolfe et al. in een Amerikaanse studie, waar de tbc-prevalentie lager ligt dan deze in Spanje. (22)

Indien LTBI wordt vastgesteld zal moeten worden behandeld alvorens te starten met TNF- α remmers. Mogelijks is rituximab hier een uitzondering omdat hierbij nog geen verhoogd risico op mycobacteriële infecties werd aangetoond. De standaard therapie voor LTBI, namelijk isoniazide voor 9 maanden, zal minstens 1 maand voor de start van TNF- α therapie moeten worden aangevangen. (19)

Welke screeningsmethode de beste is, is nog niet duidelijk. Bijna alle patiënten met een inflammatoire aandoening staan reeds op immunosuppressieve therapie alvorens de TNF- α remmers te starten. De TST zal dus veel vals-negatieve uitslagen genereren en is hier bijgevolg geen ideale test. Hierdoor komen de IGRA's meer op de voorgrond in deze populatie. IGRA's zijn wel specifiek en vermoedelijk ook sensitiever voor de diagnose van LTBI in deze populatie. Uit 2 studies blijkt dat IGRA's beter gecorreleerd zijn met risicofactoren voor LTBI dan de TST. (24,25,26,27) Wel vindt men een hoog percentage, gaande in sommige onderzoeken tot 12%, van onbesliste IGRA's terug in deze patiëntengroep. Deze onbesliste resultaten waren voornamelijk hoog voor de QFT-GIT. Er is echter nog veel te weinig evidentie om aan te nemen dat de T-Spot hier minder onbesliste resultaten zou genereren. Verschillen tussen de T-Spot en QFT-GIT zijn tot op heden nog niet duidelijk in deze populatie.

Samengevat is het belangrijkste alvorens te starten met TNF- α remmers steeds te testen op LTBI, vanzelfsprekend na uitsluiten van actieve tbc. Een uitgebreide anamnese met risico-inschatting op LTBI zal moeten worden uitgevoerd. IGRA's lijken de voorkeur te hebben in deze testpopulatie. Tot er genoeg evidentie bestaat over welke testmethode dient gebruikt te worden, is het misschien raadzaam een TST in combinatie met een IGRA uit te voeren. Ook raadt men aan dat indien de TST en IGRA negatief zijn maar er desondanks een sterk klinisch vermoeden bestaat op tbc of ook indien

er recent contact is geweest met een open tbc patiënt een behandeling voor LTBI dient gestart te worden. Tevens zal men indien de TST of IGRA positief is, na uitsluiten van actieve ziekte, steeds behandelen voor LTBI. Toekomstige lange termijnstudies zullen echter de beste screeningsmethode moeten uitwijzen. (23)

De Belgische vereniging voor pneumologie stelt in afwachting van grotere studies nog steeds de TST voor als eerste keuzetest voor. Om de sensitiviteit te verhogen kan men een gelijkaardige tweestapsmethode als bij het voorstel voor HIV+ personen volgen. Indien de TST een induratie geeft van ≤ 5 mm. en nog geen behandeling met immuunsuppresserende middelen werd gestart, moet men hier echter niet verder testen met een IGRA en is LTBI onwaarschijnlijk. Een induratie van ≥ 10 mm wijst dan weer op een LTBI en tenzij na BCG-vaccinatie moet dit niet worden gecontroleerd met een IGRA. Indien bij immuungecompromitteerden de TST intermediair (5-9mm.) of negatief (<5 mm.) is, zal men verder gaan met een IGRA.

Opsporen van LTBI bij kinderen

In kapitaalkrachtige landen met een lage tbc incidentie zou het testen op LTBI bij kinderen zich moeten concentreren op risicogroepen, zoals bij volwassenen. Enkel de kinderen die een hoger risico lopen op infectie met tbc of deze met een verhoogde kans op reactivatie van LTBI moeten worden getest. Het screenen van alle kinderen in landen zoals België zou immers, door de lage prevalentie van LTBI en tbc, leiden tot een hoog aantal vals positieven. De grootste risicofactor voor tbc bij kinderen is contact met besmette individuen. Ook immuunsuppressie ten gevolge van ziekte of medicatie vormt een groot risico op actieve ziekte ten gevolge van reactivatie van een latente infectie. Indien de indicatie juist wordt gesteld, moet bij een positief testresultaat steeds behandeling voor LTBI worden gestart nadat actieve tuberculose werd uitgesloten. (28)

Behandeling van LTBI bij kinderen is mogelijks belangrijker dan bij volwassenen. Geïnficeerde kinderen hebben meer kans recent besmet te zijn, waardoor het gevaar op ontwikkeling naar actieve ziekte groter is. Tevens is het risico op reactivatie van een LTBI leeftijdsafhankelijk en daalt bij ouder worden dankzij de betere T-cel gemedieerde respons. Kinderen jonger dan één jaar hebben namelijk 50% kans op reactivatie, terwijl dit bij kinderen tussen één en twee jaar vermindert naar 12 tot 25%. Van twee tot vijf jaar daalt dit risico tot ongeveer 5% en van vijf tot tien jaar tot rond 2%. Vanaf 10 jaar zal het risico op reactivatie van een LTBI slechts 10% bedragen over de gehele levensduur. Daarenboven is de kans op ernstige ziekte, waaronder miliaire tbc en andere vormen van extrapulmonale tuberculose, omgekeerd evenredig met de leeftijd. (Figuur 7) Kinderen besmet met *Mycobacterium tuberculosis* vormen bijkomend nog voor heel hun leven een reservoir voor de mycobacterie. De therapie gebruikt voor LTBI is veilig bij kinderen wat nog een extra argument vormt om de pediatrische populatie te behandelen. (29)

Age at primary infection (yr)	No disease (%)	Pulmonary disease (%)	Miliary or central nervous system TB (%)
<1	50	30–40	10–20
1 to 2	75–80	10–20	2.5
2 to 5	95	5	0.5
5 to 10	98	2	<0.5
>10	80–90	10–20	<0.5

Figuur 7: Leeftijdsafhankelijk risico op progressie naar actieve ziekte. Bron: Indian J Pediatrics (2011)

Bij risicofactoren moet men gaan testen op LTBI. Klassiek startte men met een TST. Een positieve TST werd dan gevolgd door een volledige anamnese, klinisch onderzoek en een Rx Thorax. Deze bijkomende onderzoeken zijn nodig om een LTBI te bevestigen en actieve tuberculose uit te sluiten. De laatste jaren werden echter richtlijnen opgesteld die de IGRA's meer op de voorgrond plaatsen.

Over IGRA's bij kinderen is minder gekend dan bij volwassenen. Uit de literatuur blijkt dat de TST en IGRA's een vergelijkbare performantie hebben voor de detectie van tbc bij kinderen vanaf 5 jaar. Voor immunocompetente kinderen vanaf 5 jaar zeggen de CDC-richtlijnen dat IGRA's kunnen gebruikt worden in plaats van de TST. The American Academy of pediatrics beveelt zelfs een IGRA aan in plaats van een TST bij immunocompetente kinderen vanaf 5 jaar welke BCG-gevaccineerd zijn. Bij kinderen onder de 5 jaar zijn er te weinig data beschikbaar om hiervan uit te gaan. (17,28)

Voor de evaluatie van LTBI bij kinderen vanaf 5 jaar is de keuze tussen IGRA of TST mede geleid door het belang van sensitiviteit of specificiteit. Wanneer de specificiteit superieur is, bijvoorbeeld bij een gezond kind die een BCG vaccin kreeg, gebruikt men best een IGRA. Indien de sensitiviteit primeert, bijvoorbeeld bij mogelijks tbc-besmette kinderen onder immuunsuppressie, dan zal men een TST of/een IGRA uitvoeren. Elk positief resultaat dient dan als significant te worden beschouwd.

Een positieve IGRA bij een kind zou moeten worden beschouwd als indicatief voor een (latente) infectie met *Mycobacterium tuberculosis*. Een negatieve IGRA kan, net zoals bij volwassenen, geen LTBI of actieve tbc uitsluiten. De klinische context zal steeds de doorslag geven. Een discordantie tussen de TST en een IGRA is moeilijk te interpreteren aangezien geen van beiden de gouden standaard voor tbc infectie is. (29)

Door dit gebrek aan gouden standaard is het heel moeilijk de IGRA's te evalueren. De gevoeligheid van IGRA's werden voor de diagnose van LTBI daarom geschat aan de hand van onderzoeken bij patiënten met bevestigde actieve ziekte. De sensitiviteit verschilt zeer sterk tussen vele onderzoeken onderling en gaat van 40% tot 93%. Ook de specificiteit van de IGRA's voor LTBI werd uit onderzoeken van patiënten met een zeer kleine kans op tuberculose geëxtrapoleerd. Aangenomen wordt dat de specificiteit van IGRA's hoog is (70-100%). Er werden nog zeer weinig longitudinale studies gepubliceerd, waardoor de positief predictieve waarde (PPV) en de negatief predictieve waarde (NPV) van IGRA's voor de ontwikkeling van actieve ziekte slecht gekend zijn. (30)

De frequentie van onbesliste resultaten gaat van 0 tot 30%, maar verschilt sterk tussen de verschillende studies en tussen de IGRA's onderling. De kans op een onbeslist resultaat bij jonge (<5 jaar) en bij immunogecompromitteerde kinderen was in de meeste studies wel hoger dan 4%. De kans op een onbeslist resultaat is groter bij jongere en bij immunogecompromitteerde kinderen. Waarschijnlijk omdat deze populatie kinderen (nog) niet goed in staat is IFN- γ aan te maken. Aanpassing van de cutoff bij jonge en immunogecompromitteerde kinderen zou hier eventueel een oplossing kunnen bieden, maar werd nog onvoldoende geëvalueerd. (28,29)

In de meeste studies zal bij kinderen met bevestigde tuberculose het percentage van positieve resultaten van IGRA's overeenkomen met dat van de TST. In groepen waar de diagnose niet bevestigd is maar wel waarschijnlijk of mogelijk is, zal men meer positieve resultaten bekomen met de TST dan met de IGRA's. Dit is waarschijnlijk ten gevolge van de hogere specificiteit van de IGRA's. (30)

Liebeschuetz et al. toonde in een populatie van 133 kinderen met actieve tuberculose aan dat de T-Spot geen invloed ondervindt van ondervoeding, noch van HIV-infectie en dit in tegenstelling tot de

TST. Hij vond hier een sensitiviteit van 83% voor de T-spot en 63% voor de TST. Gebruikmakend van beide testen kwam men aan een sensitiviteit van 91%. Bamford et al. besloot dat een negatieve IGRA actieve tuberculose niet kan uitsluiten. Ook bleek uit deze studie dat een combinatie van de TST met een IGRA zal leiden tot een verhoging in sensitiviteit. (30)

De studies zijn het niet steeds eens, maar algemeen kan men stellen dat de sensitiviteit van IGRA's bij kinderen vergelijkbaar is met deze van de TST met de mogelijke uitzondering van kinderen onder 5 jaar. In deze groep werd een lagere sensitiviteit gevonden ten gevolge van de niet goed ontwikkelde mogelijkheid tot IFN- γ productie. Er gebeurden echter nog zeer weinig studies in deze leeftijdsgroep om dit te ondersteunen. Onder 5 jaar is het dan ook te verantwoorden de TST te combineren met een IGRA zodanig de sensitiviteit verhoogd wordt. (30)

De specificiteit van de IGRA's bij kinderen is waarschijnlijk zeer hoog. Zo vond Djetjen et al. in een populatie van 28 kinderen met bevestigde tuberculose, 23 kinderen geïnfecteerd met een niet-tuberculeuze mycobacterie en 22 kinderen met een respiratoire infectie een specificiteit van 58% voor de TST, 98% voor de T-Spot en 100% voor de QFT-GIT test. Hieruit bleek dat de IGRA's zeer nuttig kunnen zijn om onderscheid te maken tussen infectie met een tuberculeuze en niet tuberculeuze mycobacterie, waardoor overbehandeling kan worden ingeperkt.(31)

In een schaars aantal studies werd de PPV van IGRA's vergeleken met deze van TST. Bakir et al. vond een hogere incidentie van actieve tbc bij kinderen die positief testten met de T-spot dan deze met een positieve TST. Een significant verschil kon echter niet worden aangetoond. Del Corral et al. vond een gelijkaardige trend, namelijk een grotere kans op ziekteontwikkeling bij hogere waarden van IFN- γ . In het onderzoek van Diel et al. werd de evolutie van LTBI naar actieve ziekte over een periode van 4 jaar onderzocht en werd besloten dat de QFT-GIT een betere positief predictieve waarde heeft dan de TST voor evolutie naar actieve ziekte en dit voornamelijk bij kinderen.

De NPV in laag endemische gebieden zou zeer hoog zijn voor IGRA's, wat zeer nuttig is voor landen zoals België. (33,35)

Studies van Kampmann et al. (209 kinderen geïncludeerd met actieve of latente tbc in de UK) en van Bamford et al. (195 kinderen met vermoedelijke tbc in de UK) besluiten beide dat noch de QFT-GIT, noch de T-Spot kunnen worden gebruikt om tbc bij kinderen uit te sluiten. Ze waren het er tevens ook over eens dat IGRA's een meerwaarde kunnen bieden bij de diagnostiek van tbc bij kinderen, maar dat de performantie daalt bij kinderen jonger dan 5 jaar. De klinische context moet dus steeds de doorslag geven in het al dan niet starten van therapie. In alle studies werd een hoog aantal discordante resultaten geobserveerd, ook bij BCG-negatieve kinderen. (30)

Opgemerkt moet worden dat er ook een aantal nadelen zijn aan de IGRA's. Zo zullen ze bij jonge kinderen meer leiden tot onbesliste resultaten ten gevolge van een gebrek aan reactie op de PHA en bijgevolg een negatieve positieve controle. Tevens is het niet steeds eenvoudig genoeg bloed te verzamelen ter uitvoering van de test. Dit werd dan ook als een zeer groot nadeel bevonden in de studie van Lucas et al.. Hij besloot dan ook dat de TST een betere test is dan QFT-GIT bij (jonge) kinderen.

Algemeen stelt men dat de literatuur een goede overeenkomst toont tussen de verschillende IGRA's bij kinderen. Beide IGRA's hebben namelijk een vergelijkbare sensitiviteit voor de detectie van latente tuberculose infectie bij kinderen ouder dan 5 jaar. Bij kinderen onder 5 jaar geven de IGRA's meer onbesliste resultaten en is er nog te weinig literatuur beschikbaar om hun performantie goed te kunnen beoordelen. Daarom zal bij kinderen onder de 5 jaar nog steeds een TST worden aangeraden als eerste keuze test voor het testen naar LTBI. (34,35)

Verschillende internationale richtlijnen bevelen de IGRA's aan als bijkomende test om de diagnose van LTBI of actieve ziekte te ondersteunen. Het lijkt dat de performantie van de IGRA's vergelijkbaar is met deze van de TST in de diagnose van actieve ziekte, maar met een hogere specificiteit.

Wanneer de IGRA's gebruikt worden in combinatie met de TST zal de sensitiviteit voor de diagnose van actieve ziekte stijgen. Dit is belangrijk voor de jonge en immuungecompromitteerde kinderen. Noch de TST, noch de IGRA's zullen onderscheid kunnen maken tussen actieve tuberculose en LTBI en een negatief resultaat kan geen infectie uit sluiten. De IGRA's kunnen bij oudere (>5 jaar) en immuuncompetente kinderen een rol spelen in het beperken van overbehandeling na een vermoedelijk vals positieve TST. IGRA's kunnen volgens sommige zelfs een alternatief zijn bij kinderen ouder dan 5 jaar die immuuncompetent zijn. De combinatie van beiden zal leiden tot een verhoging van de sensitiviteit. In de leeftijdsgroep onder 5 jaar bij wie de diagnose van LTBI net zo belangrijk is, verliezen de IGRA's en TST aan sensitiviteit en zijn er meer onbesliste resultaten. De gevoeligheid van IGRA's voor de detectie van *Mycobacterium tuberculosis* infectie bij jonge of immuungecompromitteerde kinderen dient nog verder te worden onderzocht. Tot dan zullen de IGRA's de TST niet kunnen vervangen maar enkel in combinatie kunnen bijdragen tot een verhoging van de sensitiviteit. De Belgische vereniging voor pneumologie stelt dan ook nog de TST voor als eerste keuzetest (dit voorstel moet wel nog definitief worden goedgekeurd). Bij een patiënt < 5 jaar wordt wel een TST en bij negativiteit een IGRA aangeraden om de sensitiviteit te verbeteren. Bij positiviteit van één van beide testen, zal men steeds behandelen voor LTBI.

Zoals bij volwassen ontbreekt ook hier een gouden diagnostische standaard voor LTBI. IGRA's zijn veelbelovend bij kinderen, maar er is nog gebrek aan goede studies in de verschillende leeftijdscategorieën. Een eventuele aanpassing van de cutoff moet worden onderzocht zodanig dat de vele onbesliste resultaten eventueel toch zouden kunnen worden geïnterpreteerd. Ook studies in laag en hoog endemische gebieden met lange follow-up zouden moeten worden gestart zodanig dat de PPV en NPV kunnen worden berekend.

COMMENTS

Hoewel er nog veel discussie bestaat over de exacte plaats van IGRA's in de diagnostiek van LTBI, werden ze toch al in vele internationale guidelines opgenomen. Een selectief gebruik van IGRA's lijkt aangewezen in de klinische praktijk gezien hun betere performantie in bepaalde subgroepen van patiënten. In die zin kunnen ze zeker een bijdrage leveren tot een betere tuberculosecontrole.

TO DO/ACTIONS

- Verder opvolgen van betere studies in immuungecompromitteerde populatie en bij kinderen.
- Afwerken lopende studie vergelijking T-SPOT en QFT-GIT en resultaten analyseren.

ATTACHMENT

Lijst van afkortingen

QFT-GIT	Quantiferon - Gold In Tube
BCG	Bacille Calmette-Guérin
WHO	World Health Organization (Wereld Gezondheidsorganisatie)
LTBI	Latente tuberculose-infectie
TST	Tuberculine huidtest
PPD	purified protein derivative
PPV	Positief predictieve waarde (positive predictive value)
NPV	Negatief predictieve waarde (negative predictive value)
IFN- γ	Interferon-gamma
TNF	Tumor necrosis factor
Tbc	tuberculose
ESAT-6	Early secretory antigenic target-6
CFP10	culture filtrate protein 10