

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

16-04-2013

Julie Jacobs

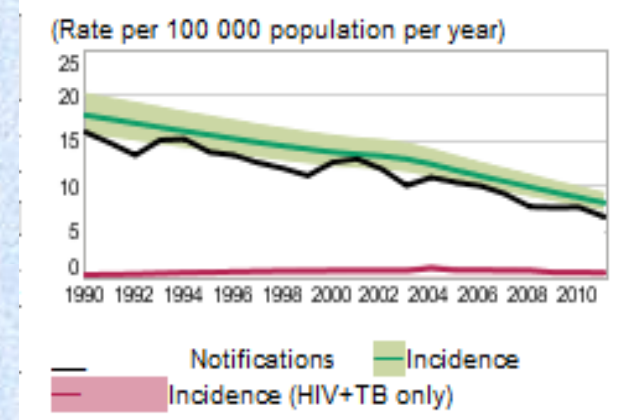
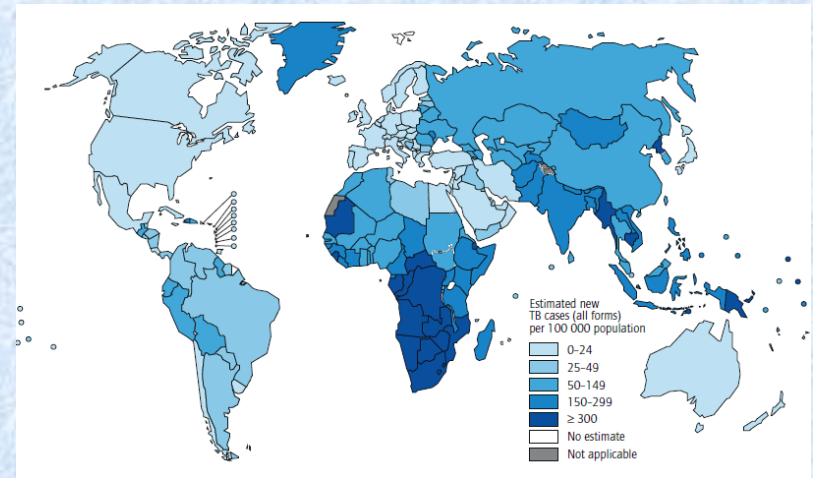
Promotor: Prof. Dr. Veroniek Saegeman

Inhoudstafel

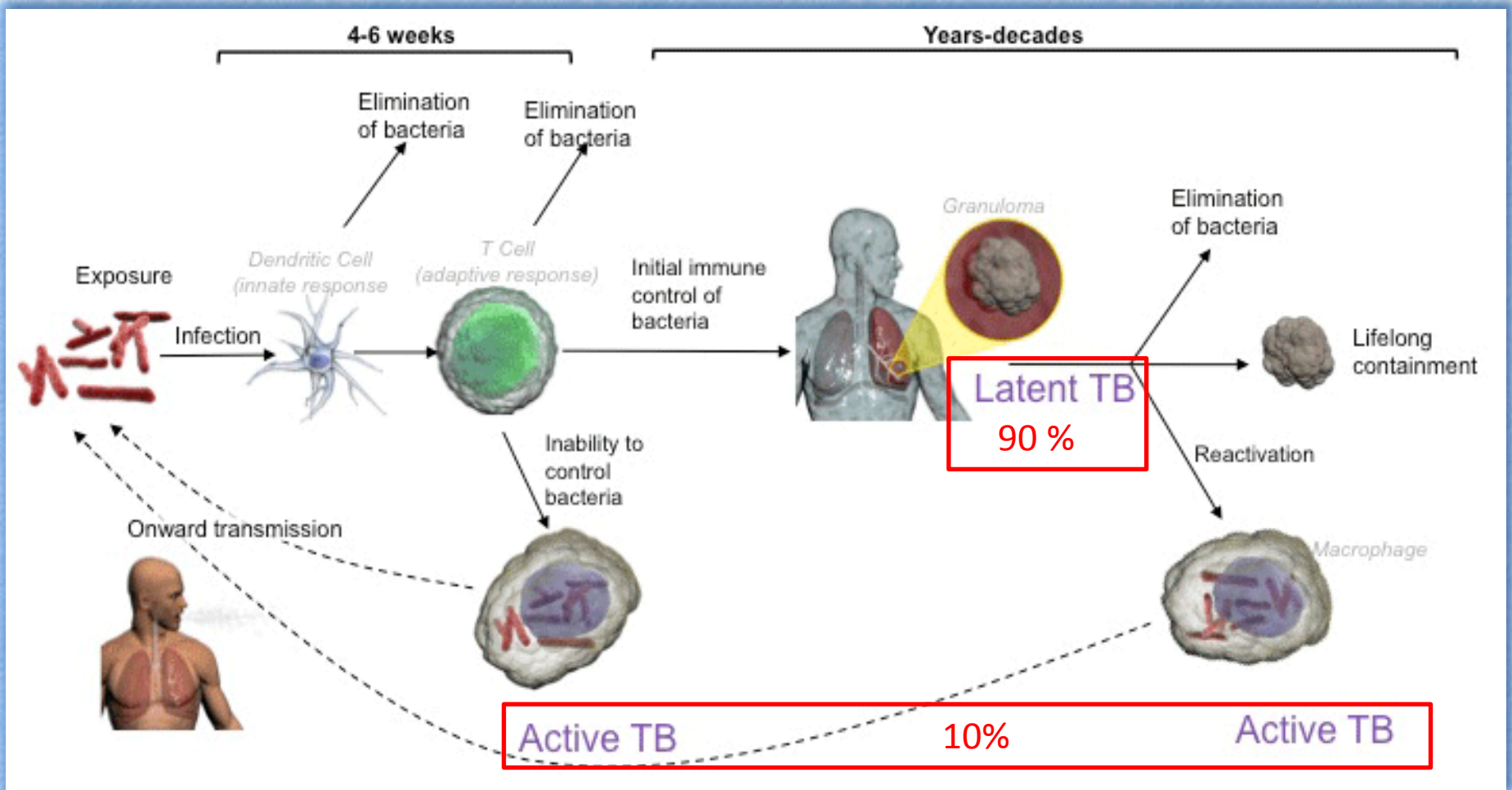
- Epidemiologie TBC
- Pathofysiologie TBC
- Diagnose LTBI
- LTBI & Immungecompromitteerden
- LTBI & Kinderen

Epidemiologie TBC

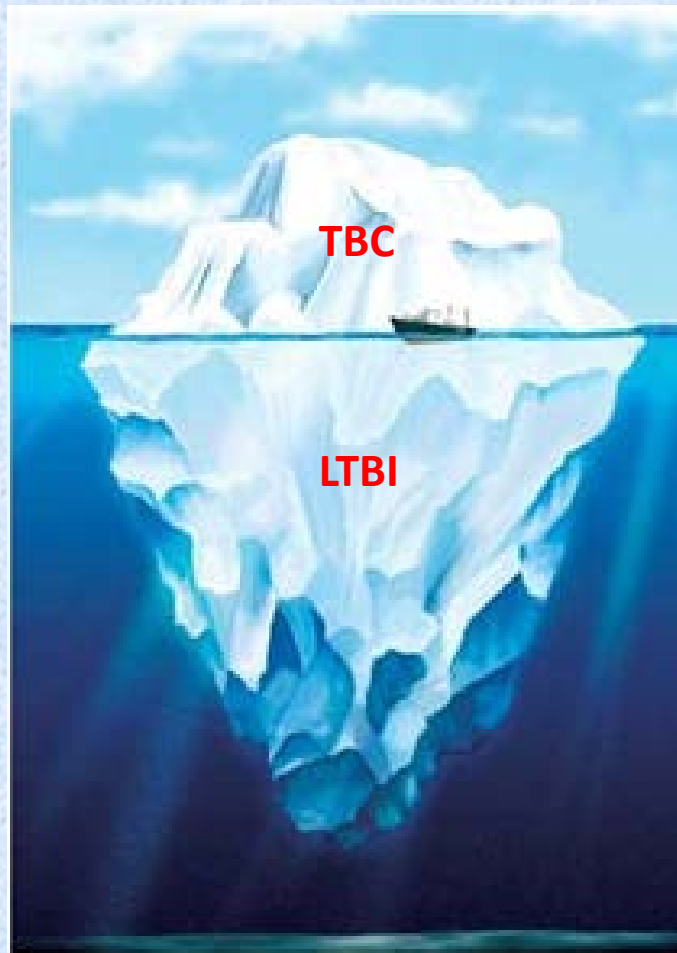
- Wereld
 - 1/3 van de wereldbevolking is besmet
 - Voornamelijk in ontwikkelingslanden
 - 2 miljoen doden/ jaar !
- België
 - Geen courante ziekte
 - Prevalentie en incidentie dalen
 - Incidentie 10/100 000 per jaar
 - Voornamelijk probleem van grote steden
 - In Brussel incidentie 30 / 100 000 per jaar



Pathofysiologie TBC



REACTIVATIE



→ 9 Miljoen

→ 2 miljard

In België controle van tuberculose

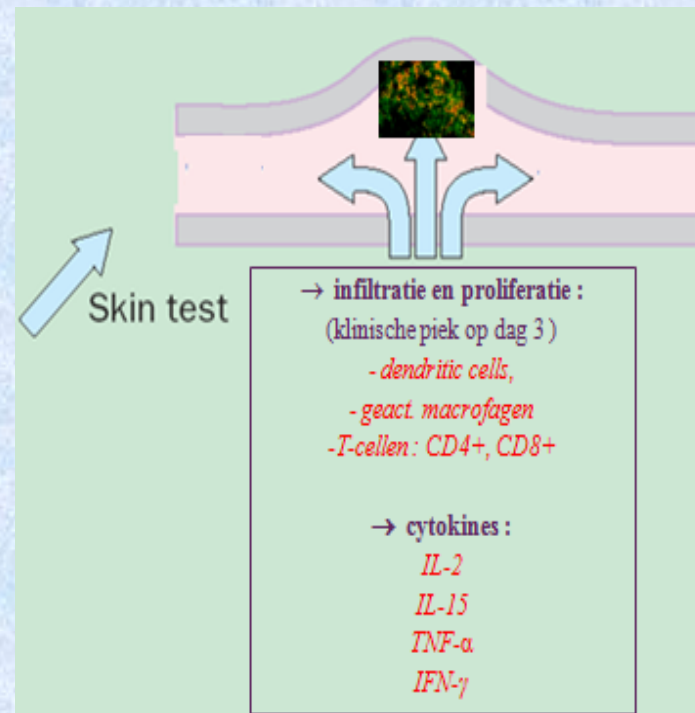
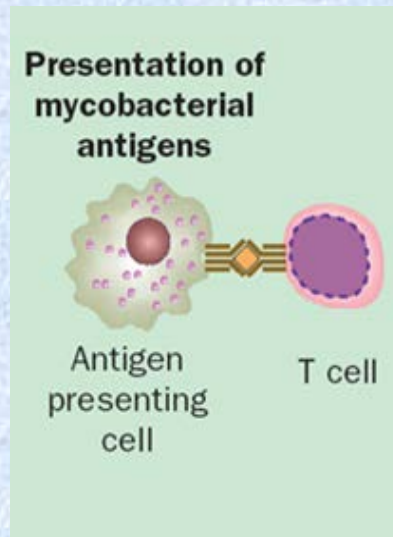
→ gericht op populaties met hoog risico op LTBI-reactivatie

Diagnose LTBI

- Vóór 2001
 - Enkel TST
- Nu
 - TST
 - IGRA's (**I**nterferon **G**amma **R**elease **A**ssay's)
 - QFT-GIT (Cellestis, Carnegie, Australia)
 - T-Spot (Oxford Immunotec, Abingdon, UK)
- Indirect aantonen van infectie
- Gouden standaard??

TST

- Intradermaal PPD inspuiten
 - Aspecifieke eiwitten
- Na 3 dagen: afweerreactie beoordelen
- Meten van zwellingszone huid

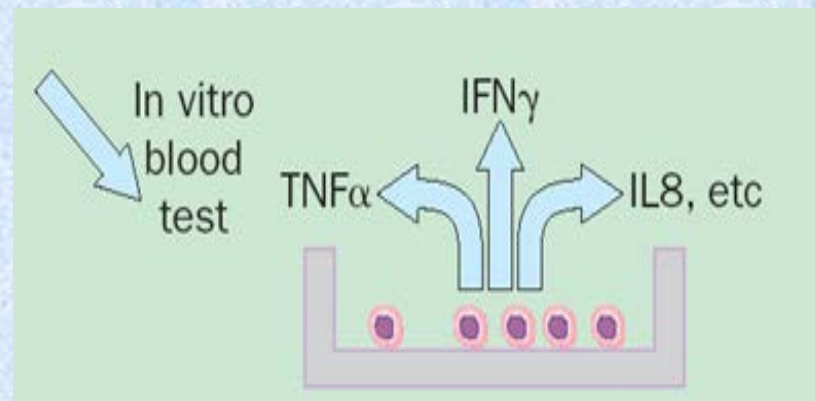
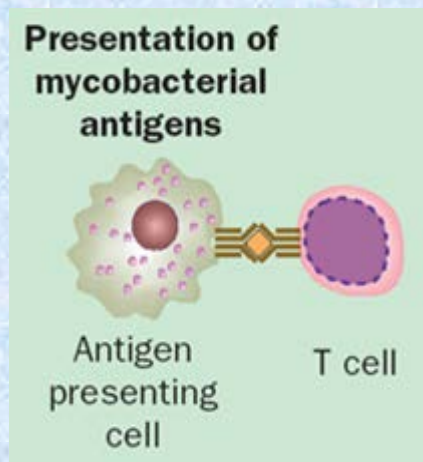


TST

- Turn-around time: 72 u.
- Voordelen
 - Goedkoop
 - Gemakkelijk, geen laboratorium vereist
- Nadelen
 - Weinig sensitief
 - Bij zeer jonge / oude mensen
 - Bij immuungecompromitteerden
 - Weinig specifiek
 - Na BCG vaccinatie
 - Infecties met mycobacteriën uit de omgeving
 - 2^{de} consultatie vereist na 3 dagen
 - Geen onderscheid tussen actieve tbc en LTBI
 - Operator-afhankelijk
 - Boosting

IGRA

- = Interferon **G**amma **R**elease **A**ssay
 - QFT-GIT (Cellestis, Carnegie, Australia)
 - T-Spot (Oxford Immunotec, Abingdon, UK)
- Specifieke antigenen
 - ESAT-6
 - CFP-10
 - TB7.7
- Meten van IFN- γ productie in vitro



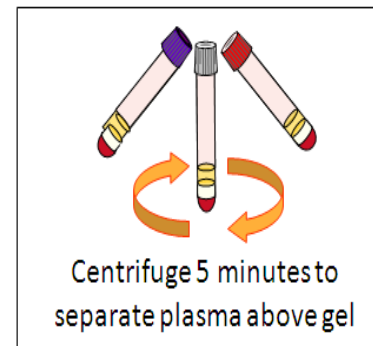
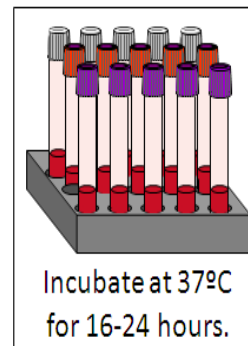
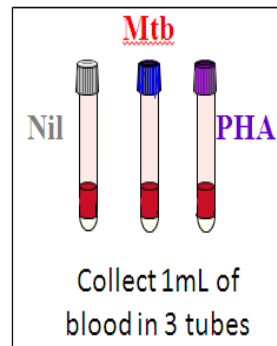
IGRA

QFT- GIT

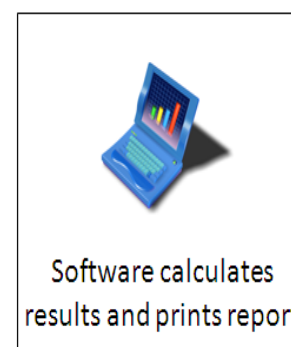
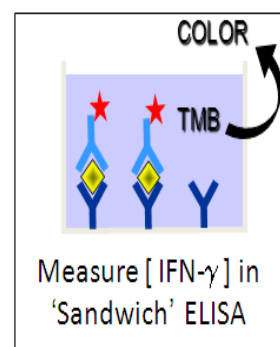
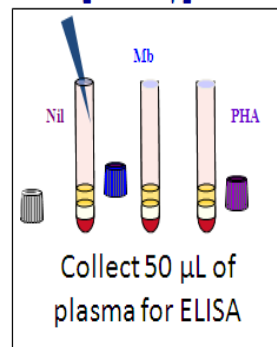
- Volbloed stimuleren met TBC-antigenen
- IFN- γ secretie meten



Stage 1: Whole Blood Culture



Stage 2: Measure [IFN- γ] & Interpret



IGRA

QFT-GIT

- Turn-around time: 24 u.
- lab hands-on time: \pm 50 min.
- Prijs materiaal: \pm 45€

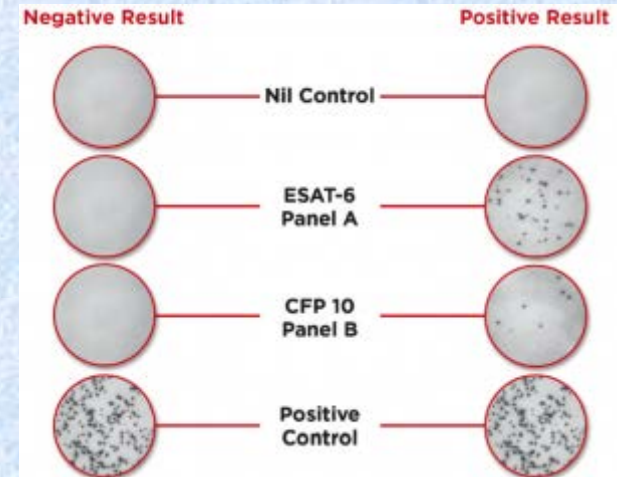
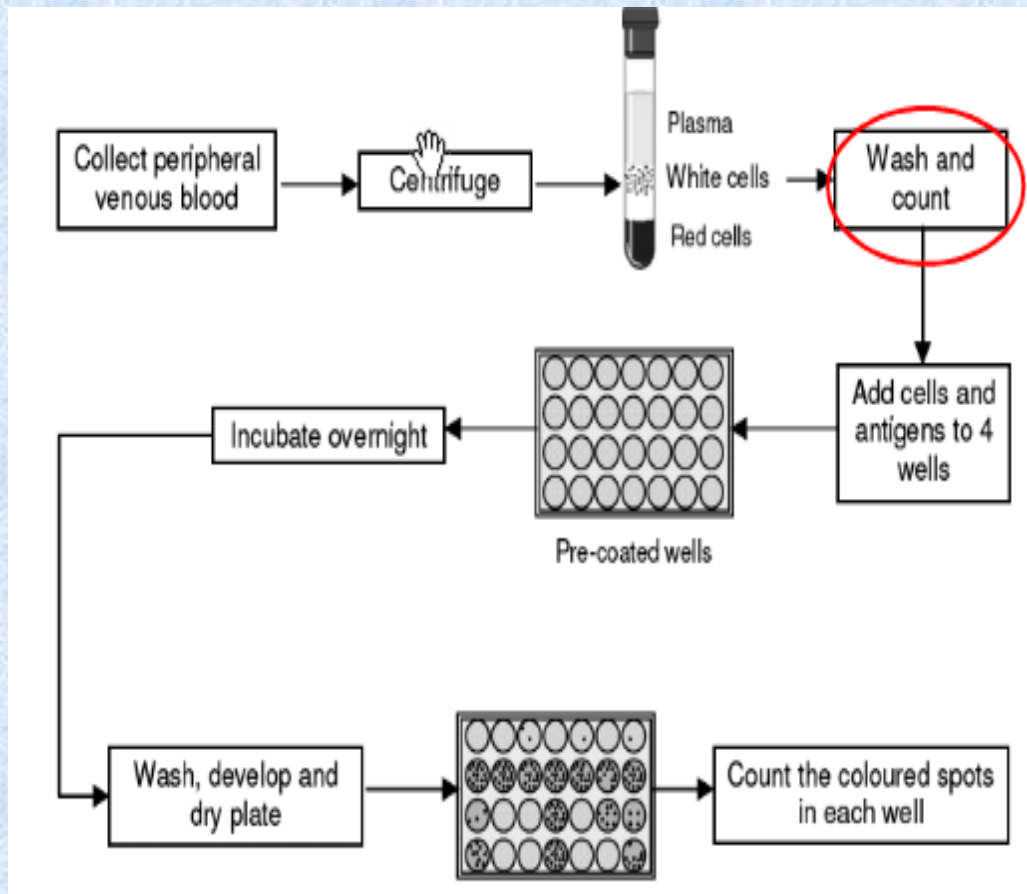
- Voordelen
 - Niet operator-afhankelijk
 - automatiseerbaar
 - Wijdverspreid in België
 - na centrifugatie: 4 weken stabiel in koelkast

- Nadelen
 - Aantal T-cellen per test is variabel
 - Moet worden geïncubeerd maximum 16 u. na staalname
 - Vermoedelijk minder gevoelig dan de T-Spot (bij immuungecompromitteerden)

IGRA T-Spot



- PBMC's stimuleren met TBC-antigenen
- Tellen van aantal IFN- γ -secreterende T-cellen



IGRA

T-Spot

- Turn-around time: 24 u.
- lab hands-on time: \pm 4 u.
- Prijs materiaal: \pm €60

- Voordelen
 - Aantal T-cellen gestandaardiseerd
 - Waarschijnlijk gevoeliger dan QFT-GIT bij immuungecompromitteerden

- Nadelen
 - Geen automatisatie mogelijk
 - Langere hands-on time
 - Moet worden geïncubeerd maximum 32u. na staalname (met T-cell Xtend)
 - Minder flexibiliteit , na incubatie kan niet worden gewacht.
 - Inter-observer verschillen in tellen Spots
 - Minder verspreid dan QFT-GIT

IGRA

Voordelen

- Specifieker

Strain tested	Antigens	
	ESAT-6	CFP 10
Tuberculosis complex		
<i>M tuberculosis</i>	+	+
<i>M africanum</i>	+	+
<i>M bovis</i>	+	+
BCG substrain		
gothenburg	-	-
moreau	-	-
tice	-	-
tokyo	-	-
danish	-	-
glaxo	-	-
montreal	-	-
pasteur	-	-

Strain tested	Antigens	
	ESAT-6	CFP 10
Environmental strains		
<i>M abcessus</i>	-	-
<i>M avium</i>	-	-
<i>M branderi</i>	-	-
<i>M celatum</i>	-	-
<i>M chelonae</i>	-	-
<i>M fortuitum</i>	-	-
<i>M gordonii</i>	-	-
<i>M intracellulare</i>	-	-
<i>M kansasii</i>	+	+
<i>M malmoense</i>	-	-
<i>M marinum</i>	+	+
<i>M oenavense</i>	-	-
<i>M scrofulaceum</i>	-	-
<i>M smegmatis</i>	-	-
<i>M szulgai</i>	+	+
<i>M terrae</i>	-	-
<i>M vaccae</i>	-	-
<i>M xenopi</i>	-	-

IGRA

Voordelen

- Geen nood aan tweede consultatie
- Positieve/negatieve controle
- Sneller resultaat dan TST
- Minder operator-afhankelijk
- Geen boosting
- Goede NPV in landen met lage TBC-incidentie
- Ook lichaamsvochten andere dan bloed

IGRA

Nadelen

- Nood aan laboratorium
- Beperkt tijds kader
- Hogere directe kost
- Minder data dan voor TST
- Bloedname
- Geen onderscheid tussen actieve tbc en LTBI
- Bij immuungecompromitteerden/kinderen
 - Onbeslist ~ 4%

IGRA

??? ROL ???

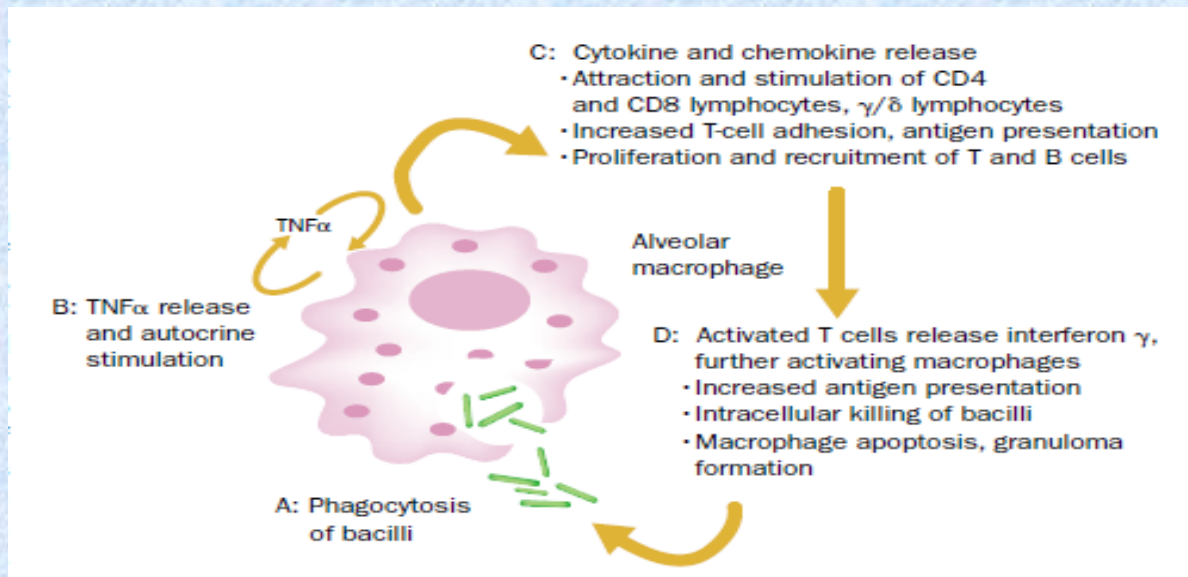
- Nood aan betere test bij risicogroepen op LTBI-activatie!
- Questions:
 - IGRA's beter dan TST?
 - Bij immunocompromiteerden
 - Bij kinderen
 - T-Spot beter dan QFT-GIT ?
 - Bij immunocompromiteerden
 - Bij kinderen
- Vergelijking is zeer moeilijk!
 - Geen gouden standaard voor LTBI

LTBI & Immungecompromitteerden

LTBI & Immuungecompromitteerden

Waarom Testen?

- Meer kans op reactivatie van LTBI
- Vaak atypische presentatie van actieve ziekte



LTBI & Immuungecompromitteerden

- HIV
 - Iedere HIV+ testen op LTBI en actieve ziekte uitsluiten
 - ¼ tbc-doden is HIV-gerelateerd
 - Kans op LTBI-reactivatie 10 à 15% per jaar
 - ⇔ 10 % over hele leven bij gezonde populatie
- TNF- α Inhibitoren
 - Voor start steeds testen op LTBI en actieve ziekte uitsluiten
 - 4 maal hoger risico op reactivatie LTBI
 - Adalimumab, Infliximab > Etanercept
 - Rituximab?

LTBI & Immuungecompromitteerden

Besluit literatuur

- Slechte sensitiviteit TST en IGRA's
- Geen test werd superieur bevonden.
- Minder beïnvloeding van IGRA's?
 - Theoretisch is T-Spot beste test bij laag aantal CD4+ T-Cellen
 - Maar veel tegenstrijdige data!!
- Nood aan betere studies
 - Grotere studies
 - Lange follow-up
- TST + IGRA
 - Verhoging van sensitiviteit
 - Kostenefficiënt?
 - Geen van beiden kan LTBI uitsluiten!
 - Vermoedelijk wel hoge NPV van IGRA's in laag endemische landen

LTBI & immuungecompromitteerden

2 Stapsmethode (~ BVP)

1) TST (positief ≥ 5 mm.)

- Positief → IGRA enkel indien BCG-vaccinatie, anders LTBI
- Negatief → IGRA

!!!!Steeds actieve tbc uitsluiten!!!!

2) IGRA

- Positief → LTBI
- Negatief → waarschijnlijk geen LTBI

Uitzondering:

Indien CD4 aantal $\leq 500/\text{ml}$ → Enkel IGRA

LTBI & Kinderen

LTBI & kinderen

Wie testen?

- Risicogroepen
 - Hoger risico op infectie
 - Contact met besmette personen
 - Hoger risico op reactivatie van LTBI
 - Immunosuppressie
- Intention to test = intention to treat

LTBI & kinderen

Waarom testen?

- Meer kans recente infectie en dus actieve ziekte
- Reservoir voor heel het leven
- Meer kans op ernstige ziekte
- Risico op reactivatie van LTBI is leeftijdsafhankelijk

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
5to10	98	2	<0.5
>10	80–90	10–20	<0.5

LTBI & Kinderen

Evaluatie IGRA's

- Minder literatuur, voornamelijk < 5jaar
 - Studies bij kinderen zijn moeilijker
 - Bloedname moeilijker
 - Geen gouden standaard
 - Onbesliste resultaten
 - ↗Onbesliste resultaten bij ↗jongere kinderen
 - < 5 jaar meestal > 4%; Oplossing = Aanpassing cut off?
 - weinig longitudinale studies: PPV en NPV ???
- ➔ **NOOD AAN GROTE STUDIES!**
- In verschillende leeftijdsgroepen
 - Met lange follow-up

LTBI & Kinderen

Besluit literatuur

- TST & IGRA's beiden minder goed
 - voornamelijk < 5 jaar
- LTBI kan niet worden uitgesloten
- Klinische context = doorslaggevend!

LTBI & Kinderen

Hoe testen? (~BVP)

- > 5jaar
 - ➔ TST
 - (Indien BCG-vaccin en +, nog IGRA)
 - < 5 jaar:
 - ➔ TST = eerste keuze (positief $\geq 5\text{mm}$)
 - Beide IGRA's meer onbesliste resultaten
 - Te weinig data om richtlijnen aan te passen
 - ➔ + IGRA om sensitiviteit te verbeteren!
- ➔ Behandelen bij elk positief resultaat

BESLUIT

TST ↔ IGRA



➔ Nood aan grotere studies !!

Danku voor uw aandacht !