

RICHTLIJN

Interferon Gamma Release Assays bij de diagnostiek van tuberculose 2010

IGRA-werkgroep Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding

Samenstelling werkgroep

Dhr. R. van Altena, longarts UMCG, consulent klinische tuberculose KNCV Tuberculosefonds (namens NVALT)
Mw. dr. S.M. Arend, internist-infectioloog LUMC
Dhr. dr. A.W.J. Bossink, longarts Diaconessenhuis Utrecht
Mw. C.G.M. Erkens, arts maatschappij & gezondheid, consulent KNCV Tuberculosefonds, secretaris
Dhr. S.J.Th. van Kuijk, arts maatschappij & gezondheid GGD IJsselland
Dhr. dr. F. van Leth, arts-epidemioloog KNCV Tuberculosefonds
Dhr. dr. B. Mulder, arts-microbioloog Laboratorium Microbiologie Twente Achterhoek (namens NVMM)
Dhr. N. Oudshoorn, arts maatschappij & gezondheid GGD Den Haag
Mw. dr. L. Schölvinck, kinderarts UMCG (namens NVvK)
Mw. S. Toumanian, arts maatschappij & gezondheid GGD Regio Twente, voorzitter

Alle leden van de IGRA-werkgroep zijn onafhankelijk, zonder belangenconflicten of financiële belangen.

De richtlijn is bedoeld voor artsen die betrokken zijn bij de diagnostiek en behandeling van (latente) tuberculose-infectie, zoals artsen M & G tuberculosebestrijding werkzaam op een GGD, longartsen, internisten(-infectiologen) en kinderartsen, en is ook informatief voor de artsen microbiologen, huisartsen en bedrijfsartsen.

Bij de totstandkoming van deze richtlijn is gebruik gemaakt van:

- CDC- en NICE-richtlijnen omtrent diagnostiek bij LTBI en tuberculose;
- de vigerende CPT-richtlijnen in Nederland m.b.t. de tuberculinehuidtest (THT).

Deze richtlijn werd besproken en vastgesteld door de beroepsgroep van tbc-artsen in de CPT-vergadering d.d. 3 december 2010.

Preambule

De "Plaatsbepaling van de Interferon Gamma Release Assays bij de diagnostiek van tuberculose" is in 2007 door de CPT goedgekeurd. Sinds die tijd komen er wereldwijd nog vrijwel dagelijks veel publicaties bij, en speciaal m.b.t.

- het gebruik van IGRA in contactonderzoek en bronopsporing
- sensitiviteit en specificiteit van IGRA
- het gebruik van IGRA bij screening van gezondheidswerkers
- de voorspellende waarde van IGRA
- het gebruik van IGRA bij immuunincompetente personen
- het gebruik van IGRA bij kinderen.

Tegelijkertijd roept de implementatie van IGRA in de praktijk verschillende vragen op (zowel inhoudelijk als praktisch) bij de aanvragers en uitvoerders. Op beide, de inhoudelijke en praktische vragen zal in deze geactualiseerde versie worden ingegaan.

Toelichting en doel van de werkgroep

Het voorliggende document is de weerslag van "expert opinion" van de werkgroepleden bestaande uit internist-infectioloog, longartsen, kinderarts, arts-microbioloog, epidemioloog en artsen maatschappij en gezondheid tuberculosebestrijding. Daarbij is gebruik gemaakt van de wetenschappelijke literatuur, maar geen poging gedaan tot richtlijnen te komen volgens de werkwijze van systematisch literatuuronderzoek van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO).

Hoewel bij de totstandkoming van deze richtlijn geen sprake was van een systematisch literatuuronderzoek in strikte zin, heeft de werkgroep toch gemeend tegemoet te moeten komen aan de behoefte in het werkveld aan een weging van de zwaarte van het wetenschappelijk bewijs. In het overzicht van gegevens over de IGRA is daarom per paragraaf een korte samenvatting van de stand van kennis toegevoegd, waarbij de mate van zekerheid omtrent de conclusies als volgt is aangegeven:

Niveau 1. Hoge mate van zekerheid: gebaseerd op kwalitatief hoogwaardige systematische reviews of meta-analyses van diagnostische onderzoeken.

Niveau 2. Consistente bevindingen in meerdere, grote diagnostische onderzoeken.

Niveau 3. Bevindingen op basis van beperkte onderzoeksgegevens.

Niveau 4. Expert opinie.

Doelen van de werkgroep:

- het adviseren van de CPT over interferon-gamma gebaseerde diagnostiek in de Nederlandse tuberculosebestrijding;
- het zo nodig fungeren als klankbordgroep bij de beantwoording van vragen uit de praktijk over indicatie tot en interpretatie van deze testen.

Afkortingen

- BCG: Bacillus van Calmette en Guérin
- CDC: Centers for Disease Control and Prevention
- CPT: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding
- IGRA: Interferon-Gamma Release Assay
- HIV: Humaan Immunodeficiëntie Virus
- LTBI: latente tuberculose-infectie
- NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence
- NTM: niet-tuberculeuze mycobacteriën
- QFT-G: QuantiFERON®-TB Gold
- QFT-GIT: QuantiFERON®-TB Gold In-Tube
- THT: tuberculinehuidtest (reactie van Mantoux)
- TNF- α : tumor necrosis factor-alfa
- *M. tuberculosis complex*: de mycobacteriën van het *Mycobacterium tuberculosis complex* zijn *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. bovis BCG*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. microti* en *M. pinnipedii*.

1. IGRA's; wat meten ze en hoe werken ze?

1.1 Biologie van de test

IGRA's meten de in vitro respons van T-cellen op antigenen van de bacteriën van het *M. tuberculosis complex* behalve *Mycobacterium bovis BCG*. De specificiteit van IGRA's hangt samen met het gebruik van zeer specifieke antigenen van *M. tuberculosis*, die afwezig zijn in BCG en in de meeste atypische mycobacteriën (NTM) uitgezonderd *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. flavescens*, *M. szulgai*, *M. leprae*, *M. gastri*, *M. terrae* en *M. goodii*¹⁻⁴. Het belangrijkste voordeel van IGRA's ten opzichte van de THT is het ontbreken van beïnvloeding door voorafgaande BCG-vaccinatie of infectie met de meeste atypische mycobacteriën. Daarom kunnen IGRA's evenzeer worden toegepast bij BCG-gevaccineerde als bij ongevaccineerde personen. De leeftijd waarop de (laatste) vaccinatie plaatsvond, een kenmerk dat wel effect heeft op de THT-respons, maakt hierbij niet uit.

Samenvatting

- De IGRA-respons vertoont geen kruisreactie met BCG-vaccinatie (Niveau 1).
- De IGRA-respons differentieert niet tussen latente infectie en actieve tuberculose (Niveau 1).

1.2 Beschikbare testen

Op dit moment zijn er twee IGRA's op de markt, QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) and T-SPOT.TB. De antigenen in beide commercieel verkrijgbare testen bestaan uit peptiden van ESAT-6 en CFP-10, terwijl QFT-GIT daarnaast ook een peptide van TB 7.7 bevat als bijkomend specifiek antigeen. T-cel responsen op deze antigenen zijn een betrouwbare aanwijzing voor infectie met *M. tuberculosis*, maar noch een positieve IGRA-uitslag noch het kwantitatieve testresultaat differentieert tussen actieve tuberculose en latente tuberculose-infectie (LTBI). Een review van Pai geeft uitstekende achtergrondinformatie alsook een overzicht van de overblijvende onopgeloste vragen⁵.

QFT-GIT werd eerst geproduceerd in een versie waarin vloeibare antigenen moesten worden toegevoegd aan kweekbakjes met gehepariniseerd volbloed; de CDC-richtlijnen over de toepassing van QFT-G van december 2005 verwezen naar dit protocol⁶. De volgende versie heet 'in tube', omdat bloed direct in antigeen gecoate buisjes wordt opgevangen. Na menging van antigeen en bloed worden de buisjes binnen 12-16 uur in een incubator bij 37 °C geplaatst⁷⁻⁸. Na 24 uur incuberen worden de buisjes gecentrifugeerd. De interferon-concentratie in het plasma kan vervolgens worden bepaald met een ELISA, die uitgesteld kan worden door het gekoeld (van 2 tot 8 °C) opslaan van de monsters tot 28 dagen na incubatie of onder -20 °C voor de langere periode. Op deze manier wordt gepoold testen van monsters mogelijk met een verbeterde efficiëntie. Het aflezen van de test is objectief, omdat de optische dichtheid wordt gemeten door een apparaat. Er kunnen twee versies van de test worden gebruikt, een versie met 2 buisjes met een 'NIL tube' en een buisje met *M. tuberculosis*-specifieke antigenen, of een versie met 3 buisjes waarin tevens een positieve controle buis met mitogeen. Deze laatste versie kan het vermogen van het immuunsysteem testen om interferon- γ aan te maken, dat te laag kan zijn bij mensen met verminderde cellulaire immuniteit. De 'in tube' versie werd door de EU goedgekeurd in 2004, en in 2007 tevens door de FDA in de VS. Nadere technische informatie is te vinden op www.cellestis.com.

T-SPOT.TB is een test op basis van Enzyme Linked ImmunoSpot (ELISPOT). Uit gehepariniseerd bloed moeten witte bloedcellen worden geïsoleerd, meermalen gewassen, en geteld, en vervolgens wordt een vooraf bepaald aantal cellen geïncubeerd in kweekmedium met of zonder antigeen. Na 16-24 uur incuberen moet de test worden voltooid door het wassen van de platen en het kleuren van gebonden interferon- γ . De test geeft een apart resultaat voor reacties op ESAT-6 en CFP-10 en omvat altijd een positieve controle. Voor het aflezen van de test is oefening nodig; er kan sprake zijn van inter-observer variatie. De test werd door de EU goedgekeurd in 2004 en FDA 'premarket approval' werd verkregen in 2008. Nadere technische informatie is te vinden op www.oxfordimmunotec.com.

De verschillen tussen deze testen zijn al eerder samengevat. QFT-GIT is logistiek eenvoudiger, terwijl de T-SPOT.TB minder afhankelijk is van het aantal witte bloedcellen⁵. Vergelijking van beide commerciële testen heeft slechts in een beperkt aantal studies plaatsgevonden. Tot dusverre vergeleek slechts één studie de testen in een groot contactonderzoek; daarbij werden belangrijke verschillen in testuitkomsten waargenomen⁹. Deze verschillen zijn tot nog toe slechts gedeeltelijk verklaard. Verscheidene studies en meta-analyses hebben aangetoond dat de respons van beide IGRA-testen kan variëren bij patiënten met verschillende onderliggende ziektes en verschillende niveaus van immuunincompetentie¹⁰⁻¹². Omdat er geen gouden standaard voor latente tbc-infectie bestaat, kan op dit moment niet worden uitgemaakt of de sensitiviteit of de specificiteit van een van beide testen beter of slechter is dan die van de andere, en de voorliggende richtlijn heeft dus niet ten doel de keuze voor een bepaalde test of assay in het licht van de klinische context te beïnvloeden. Verder onderzoek, ook naar basale immunologische technieken, kan belangrijke extra informatie opleveren waarop een rationele keuze kan worden gebaseerd.

(Voor de afkapwaarden van de beide testen en de definitie van de dubieuze, indeterminate en onduidelijke uitslagen zie Annex 1).

Samenvatting

- Responsen op de twee commercieel verkrijgbare IGRA's kunnen verschillen, maar het is onduidelijk of en in welke omstandigheden dit het gevolg is van verschil in sensitiviteit dan wel specificiteit of een combinatie van beide (Niveau 2).

1.3 Sensitiviteit

De sensitiviteit van IGRA's hangt af van verscheidene factoren zoals de klinische indicatie voor het uitvoeren van de test, de immuunstatus, huidige of voorafgaande behandeling en het interval tussen de infectie en de test. Voor het opsporen van actieve tuberculose kan de sensitiviteit met een bepaalde mate van zekerheid worden vastgesteld, omdat een positieve kweek en een robuuste klinische diagnose kunnen worden gebruikt als gouden standaard. Een sensitiviteit voor actieve tuberculose van 80-90% wordt gerapporteerd⁵, maar een recente studie in de dagelijkse praktijk vond een aanzienlijk lagere sensitiviteit¹³. In een overzicht van Pai⁵ is dat 75-100%, in een later overzicht¹⁴ komt de sensitiviteit voor QFT-G alleen op 62-88%, met een gewogen gemiddelde van 75%. De verschillen tussen studies kunnen te maken hebben met verschillen in ziekte-uitbreiding of onderliggende immuunstoornissen, of met test performance: de sensitiviteit van T-SPOT.TB in de weinige head-to-head vergelijkingen is iets hoger^{12, 15}.

Al met al is duidelijk dat een negatieve IGRA-uitslag actieve tuberculose niet kan uitsluiten, terwijl omgekeerd een positieve IGRA niet bewijzend is voor actieve ziekte.

Het bepalen van de sensitiviteit voor het opsporen van latente tuberculose-infectie wordt gehinderd door het ontbreken van een gouden standaard voor LTBI. Veel auteurs wijzen op de betere correlatie tussen IGRA-uitslag en blootstelling aan tuberculose dan bij de THT, maar die refereert aan de specificiteit en geeft geen informatie over de sensitiviteit van de test. De mate van overeenstemming tussen de THT en IGRA's varieert sterk tussen studies; hij is beter wanneer kort tevoren blootgestelde niet BCG-gevaccineerde contacten zijn geïncubeerd en slecht bij personen met een intermediair of laag blootstellingsrisico en bij BCG-gevaccineerden.

Om onderzoeksresultaten te kunnen interpreteren is het van groot belang dat heldere en eenduidige definities van LTBI worden gehanteerd en tot nu toe werden deze ofwel niet gegeven of verschilden ze aanzienlijk tussen studies. Bij LTBI is niet vast te stellen of we te maken hebben met dode dan wel levende (latent aanwezige inactieve - dormant) mycobacteriën. Zoals bekend kunnen deze latent aanwezige mycobacteriën in een vroeg of laat stadium aanleiding geven tot actieve tuberculose.

Sommige personen kunnen een effectieve immuunrespons hebben om reactivatie onder normale omstandigheden te voorkomen, terwijl immuunsuppressie ten gevolge van een ziekte (zoals HIV-infectie) of behandeling met verschillende geneesmiddelen de afweer kan

verslechteren en tot reactivatie kan leiden. Andere personen, die een gedocumenteerde THT-omslag na blootstelling hadden en geen preventieve behandeling voor LTBI kregen, blijken geheel resistent tegen reactivatie, en je kunt je afvragen of bij hen überhaupt sprake was van persisterende bacteriën. Als de THT wordt gebruikt als gouden standaard, zullen IGRA's in de meeste omstandigheden minder sensitief zijn.

Resultaten van enkele onderzoeken suggereren dat IGRA's in vergelijking met de THT een lagere sensitiviteit hebben voor in het verleden opgelopen infecties. Daarbij zou het kunnen gaan om niet-persisterende infecties die niet meer tot reactivatie aanleiding kunnen geven, maar ook om infecties met zeer kleine aantallen nog wel persisterende, dus levende bacteriën. Dergelijke infecties zouden in geval van ernstige stoornis van de cellulaire immuniteit alsnog tot reactivatie aanleiding kunnen geven¹⁶.

Samenvatting

- De sensitiviteit van IGRA's bij actieve tuberculose loopt uiteen van 62 tot 100% (Niveau 1)
- Over de sensitiviteit voor het aantonen van LTBI bestaan nog geen rechtstreekse gegevens
- Waarschijnlijk zijn IGRA's minder gevoelig voor het aantonen van in het verleden opgelopen LTBI (Niveau 3).

1.4 Specificiteit

De testen zijn zeer specifiek maar niet 100%, aangezien *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. flavescens*, *M. szulgai*, *M. goodii*, *M. terrae*, *M. gastri* en *M. leprae* identieke of sterk homologe antigenen bevatten en infectie met deze mycobacteriën kan leiden tot positieve IGRA-uitslagen. In Nederland komen deze non-tuberculeuze infecties weinig voor en is het onwaarschijnlijk dat zij interfereren met de interpretatie van de test^{4 15 17-22}.

Opmerking: een positieve IGRA is een zeer sterke aanwijzing voor het bestaan van een latente (of actieve) tuberculose. Echter: bij een patiënt uit een endemisch gebied voor tuberculose met onbegrepen klachten en een positieve IGRA moet een andere aandoening zeker worden meegewogen bij de differentiaaldiagnose.

Samenvatting

- Vooral bij personen met BCG-vaccinatie is de specificiteit van IGRA's hoger dan die van de THT (Niveau 1)
- Bij personen zonder BCG-vaccinatie is de specificiteit van IGRA's iets hoger dan die van de THT (Niveau 1)
- Kruisreacties komen voor maar zijn in de Nederlandse populatie waarschijnlijk zeldzaam (Niveau 3).

1.5 Positieve en negatieve voorspellende waarde

Bij gebruik van IGRA zijn niet alleen de sensitiviteit en specificiteit van belang voor de interpretatie van de testuitslag, maar in belangrijke mate ook de prevalentie van de gezochte aandoening in de onderzoekspopulatie. Die bepaalt mede in hoeverre een positieve of negatieve testuitslag juist of foutief is. Dit wordt uitgedrukt als positief resp. negatief voorspellende waarde (voor verdere uitleg en rekenvoorbeelden zie Annex 2), die niet te verwarren is met de waarde voor het voorspellen van het ontwikkelen van of progressie tot actieve TBC. Dit betekent dat in situaties met een hoge voorafkans op recente infectie zoals contactonderzoek rond een infectieuze bronpatiënt de kans op een foutnegatieve uitslag groter is dan in situaties met een lage prevalentie zoals aanstellingskeuring zonder voorgeschiedenis van expositie^{23 24}.

Samenvatting

- De positief of negatief voorspellende waarde van IGRA hangt af van de hoogte van de voorafkans op infectie. (Niveau 2)
- Bij een contactonderzoek rond een infectieuze bronpatiënt is de kans op een foutnegatieve uitslag groter dan in situaties met een lage kans op infectie (Niveau 2).

1.6 Conversie

De methode van periodieke screening van personen die THT-negatief zijn kan hetzij bestaan uit een THT gevolgd door een IGRA in geval van THT-positiviteit, hetzij direct door middel van een IGRA. Bij personen met een positieve THT is de THT niet meer bruikbaar voor vervolgstap op LTBI van betrokkene in het kader van periodieke screening, omdat een positieve THT-uitslag in de regel positief zal blijven. Aangezien meer dan de helft van de personen met een positieve THT ten gevolge van een infectie in het verleden IGRA-negatief worden, wordt verondersteld dat IGRA's in die context gebruikt kunnen worden om recente herinfectie door een opgetreden IGRA conversie vast te stellen. Het aantal te testen personen en de logistieke aspecten in een bepaalde setting zullen bepalen wat de meest praktische en kosteneffectieve benadering is.

Bij herhaalde toepassing vertoont de THT een boostingeffect dat nog een jaar na eerste toediening kan optreden en uitsluitend middels een omslachtige "initiële 2-stapsprocedure" kan worden uitgesloten. IGRA's worden ex vivo verricht, dus de testuitslag kan niet worden beïnvloed door een voorgaande IGRA. Echter, er kan wel een boosterfenomeen optreden als het interval tussen het zetten van de THT en het afnemen van de IGRA meer dan 3 dagen is ^{16, 25-26}.

Samenvatting

- Er treedt geen klinisch relevante boosting op van de IGRA-respons op door het zetten van de THT indien de bloedtest wordt verricht binnen enkele dagen na het zetten van de THT (Niveau 2)
- Het boosterfenomeen kan wel optreden als het interval tussen het zetten van de THT en het afnemen van de IGRA meer dan 3 dagen is (Niveau 2).

1.7 Reversie na medicamenteuze behandeling

Tot dusverre is een aantal studies gedaan naar het effect van behandeling van actieve tuberculose of LTBI op de uitslag van de IGRA. Sommige studies vonden dat aanvankelijk positieve IGRA-uitslagen bij de meeste mensen negatief werden, voornamelijk bij personen met een initieel matige respons, terwijl andere onderzoeken geen effect van behandeling op de IGRA-uitkomst lieten zien.

Bij follow-up van LTBI ziet men een vrij consistent patroon, nl. dat hoge waarden bij follow-up altijd positief blijven, al is er soms een kwantitatieve daling. Bij meerdere studies is er een inverse relatie tussen de hoogte van de initiële positieve respons en de kans op reversie; bij waarden boven 1 IU/ml ziet men slechts zelden reversie. Het is niet bekend of het beloop van de IGRA-waarden bij personen met LTBI een relatie heeft met de latere kans op actieve tuberculose. Bij IGRA-waarden beneden een nader te kiezen grens kan het zinvol zijn om na 6 maanden dezelfde test te herhalen, omdat deze bij reversie naar negatief in potentie als follow-up diagnosticum gebruikt zou kunnen worden voor latere episoden. Een wisselend patroon met positieve en negatieve uitslagen is echter ook vastgesteld, dus dit onderwerp vergt nader onderzoek ^{16, 27-38}.

De huidige zienswijze is dat IGRA's niet nuttig zijn om de behandeling te monitoren, maar dat kan veranderen als gegevens beschikbaar komen die in een andere richting wijzen.

Samenvatting

- IGRA's zijn waarschijnlijk niet geschikt voor monitoring van de effectiviteit van de medicamenteuze behandeling van LTBI of tuberculose [Niveau 3].

1.8 Boosting

Personen met een LTBI kunnen een negatieve testuitslag bij een eerste tuberculinehuidtest hebben, als het T-cel geheugen is afgenomen. Door de volgende tuberculinetest wordt de immuunrespons opgepept ('geboost'). Daaropvolgende THT's en/of IGRA's kunnen dan een positieve uitslag geven. Op deze wijze kan een in het verleden opgelopen infectie aangetoond worden ^{16, 25-26}.

Samenvatting

Een in het verleden opgelopen infectie kan bij afgenomen T-cel geheugen worden aangetoond met IGRA door het boosten van de immuunrespons met THT (Niveau 3).

1.9 Associatie tussen IGRA-uitslag en ontwikkeling van actieve tuberculose

De mate van associatie tussen IGRA-uitslag en latere ontwikkeling van actieve tbc moet nog verder worden onderzocht en geëvalueerd. Recent gepubliceerde studies laten zien dat actieve tuberculose zich ontwikkelt bij gescreende personen met positieve IGRA-uitslagen, terwijl personen met negatieve IGRA-uitslagen geen tuberculose ontwikkelden³⁹⁻⁴¹. De opzet en populaties van deze studies zijn echter heterogeen, waardoor de uitkomsten moeilijk generaliseerbaar zijn. Bij immigranten uit voor tuberculose endemische landen is de positief voorspellende waarde voor de kans op progressie naar actieve tuberculose kleiner, omdat een deel van de positieve IGRA's zal berusten op een in het verleden opgedane infectie^{12, 42}.

De PREDICT-studie heeft echter laten zien dat de incidentie van actieve tbc bij contacten van immigranten hoog is, wanneer deze contacten een positieve tuberculinetest en/of IGRA hebben in het contactonderzoek. De kosteneffectiviteitsanalyse van de Predict-studie⁴³ heeft vastgesteld dat het preventief behandelen van geïnfecteerde tbc-contacten zeer kosteneffectief is, ondanks de grotere waarschijnlijkheid van een eerdere tbc-infectie. Wel toonde het onderzoek aan dat de meerwaarde van de IGRA in de specifieke groep van eersteringscontacten van sputumpositieve tuberculosepatiënten geboren in het buitenland beperkt was en niet opwoog tegen de meerkosten die het gebruik van IGRA met zich meebrengt. Gezien de hogere specificiteit van IGRA bij BCG-gevaccineerden en de consequenties van een onnodige preventieve behandeling voor de individuele patiënt, concludeert de werkgroep dat er geen reden is om een andere strategie voor het screenen op tbc-infectie aan te bevelen in geval van tbc-contacten afkomstig uit voor tuberculose endemische gebieden of hen voor het gebruik van IGRA uit te zonderen.

Samenvatting

- De positieve en negatieve voorspellende waarde van IGRA voor de kans op progressie naar actieve tuberculose is nog onvoldoende onderzocht, maar is niet slechter dan van de THT [Niveau 2].

2. Rationale m.b.t. onderzoeksprocedure en THT-afkapwaarde van ≥ 5 mm

Voor de toepassing van IGRA's bij het onderzoek op recente LTBI in de immunocompetente populatie is gekozen voor een tweetrapsbenadering, waarbij eerst een THT wordt gedaan, en bij een THT-uitslag ≥ 5 mm vervolgens een IGRA. De rationale voor deze benadering is als volgt.

Tot de introductie van IGRA is de beperkte positief voorspellende waarde van de THT het voornaamste probleem geweest bij de diagnostiek van LTBI. De THT heeft als gevolg van kruisreacties met atypische mycobacteriële infecties een beperkte specificiteit. Omdat in veel situaties waarin op LTBI wordt gescreend, de prevalentie van infecties in de te onderzoeken populatie betrekkelijk laag is, leidt dit tot veel foutpositieve THT-reacties en overbehandeling van LTBI. Dit is de reden geweest om voor settings met een lage verwachte prevalentie een afkapwaarde van 15 mm aan te bevelen, en met BCG gevaccineerde personen doorgaans van THT-screening uit te sluiten. Toepassing van IGRA's maakt het thans mogelijk met zeer hoge specificiteit te testen, zodat de positief voorspellende waarde van het onderzoek op LTBI aanzienlijk kan worden verbeterd.

IGRA's zijn evenwel dure testen. De THT heeft (mits een voldoende lage afkapwaarde wordt gebruikt) een hoge sensitiviteit voor het aantonen van LTBI, terwijl deze met de wijze waarop de tuberculosebestrijding is georganiseerd, goedkoper is. Dat maakt de combinatie THT-IGRA in potentie de meest kosteneffectieve benadering. Dit wordt ondersteund door onderzoek uit Zwitserland en Canada, waarin THT gevolgd door IGRA een betere kosteneffectiviteitsverhouding had dan uitsluitend THT of uitsluitend IGRA⁴⁴⁻⁴⁷.

In deze strategie van een screeningstest gevolgd door een confirmatietest dient de THT voldoende sensitiviteit te hebben voor het aantonen van (recente) LTBI. De sensitiviteit van 2TU RT23 in de niet-gevaccineerde, Nederlandse populatie werd geschat op 95,4% bij een afkapwaarde van 10 mm, en op 98,9% bij een afkapwaarde van 5 mm⁴⁸. Een afkapwaarde voor de THT van 5 mm geeft dus vrijwel volledige sensitiviteit, reden waarom voor de screeningstest deze afkapwaarde de voorkeur heeft boven 10 mm. Een mogelijke keerzijde van deze keuze is lagere kosteneffectiviteit als gevolg van de lagere specificiteit van de THT. Onder niet-gevaccineerde Nederlanders bedroeg deze tussen 95,3 en 98,0% bij een afkapwaarde van 5 mm tegenover 96,3 tot 98,8% bij 10 mm⁴⁸. In de genoemde Zwitserse studie, die was gebaseerd op klinische gegevens, bedroegen de kosten bij een afkapwaarde van 5 mm 10% meer dan bij een afkapwaarde van 10 mm, terwijl deze wel iets lager bleven dan voor IGRA alleen (in dit geval T-SPOT.TB)⁴⁴. In het Canadese onderzoek, gebaseerd op mathematische modellering, was IGRA alleen (in dit geval QFT-G) pas meer kosteneffectief indien de specificiteit van de screenings-THT minder was dan 40%⁴⁶. Bij niet-gevaccineerde personen lijkt daarmee een afkapwaarde van 5 mm geen belangrijke consequenties te hebben voor de kosteneffectiviteit. In hoeverre dit het geval is voor met BCG gevaccineerde personen is onduidelijk. Er zijn geen gegevens over de specificiteit van 2 TU RT23 in Nederland onder gevaccineerde personen. In het Canadese onderzoek werd apart de kosteneffectiviteit geschat voor gevaccineerde en ongevaccineerde personen. Daarbij bleek een strategie van uitsluitend IGRA meer kosteneffectief voor personen die na het eerste levensjaar met BCG waren gevaccineerd, bij een aangenomen specificiteit van de THT in deze populatie van minder dan 40%⁴⁶. De conclusies van de meest recente studies zijn ook wisselend, verschillen van land tot land en zijn mogelijk afhankelijk van de indicatiestelling, het gehanteerde afkappunt voor de THT en de kans op infectie in het verdere verleden⁴⁹⁻⁵¹.

Met het oog op het ontbreken van gegevens hieromtrent en op de eenvoud en toepasbaarheid van deze richtlijn, wordt vooralsnog voorgesteld om voor personen met een BCG-vaccinatie in de voorgeschiedenis dezelfde strategie te volgen, en eveneens een afkapwaarde van 5 mm te hanteren voor de screenings-THT. Wel dienen met de invoering van deze richtlijn direct op gestandaardiseerde wijze gegevens te worden verzameld om te zijner tijd de kosteneffectiviteit van deze benadering met alternatieve benaderingen te kunnen vergelijken.

Samenvatting

- De strategie voor de diagnose van LTBI waarbij met een tweetrapsbenadering eerst een THT en bij een THT-uitslag ≥ 5 mm vervolgens een IGRA wordt gedaan, is in met Nederland vergelijkbare laagendemische landen het meest kosteffectief gebleken, ook in populaties die in het eerste levensjaar met BCG gevaccineerd zijn (Niveau 2).

3. Diagnostiek van LTBI bij personen ≥ 5 jaar ongeacht de BCG-vaccinatiestatus

De diagnose LTBI is altijd een waarschijnlijkheidsdiagnose, er is geen gouden standaard. Screening op (aannemelijkheid van) LTBI is gebaseerd op ⁵²:

- anamnese
- lichamelijk onderzoek
- tuberculinehuidtest (THT)
- röntgenonderzoek (met name de x-thorax)
- IGRA

Echter negatieve bevindingen sluiten noch een latente noch een actieve tuberculose uit. Bij ondeskundige oordeelsvorming omtrent de bevindingen kan het zeer ernstige consequenties hebben indien ten onrechte niet tot LTBI wordt geconcludeerd, met name wanneer de patiënt immuungecompromiteerd is of gaat starten met immuunsuppressieve therapie.

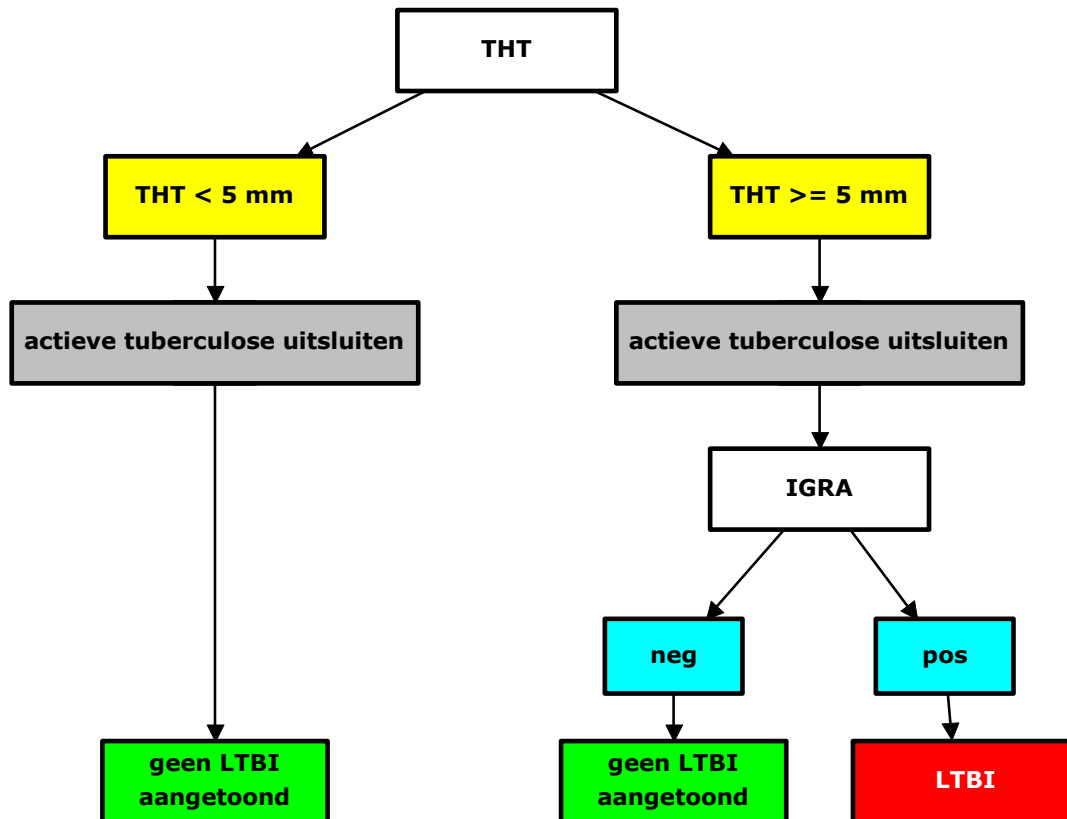
Om bovenvermelde en praktische redenen is bij de diagnostiek van LTBI (ongeacht de BCG-vaccinatiestatus) een uitwerking gemaakt van de volgende vijf indicaties:

1. Bron- & contactonderzoek bij normale immuniteit en leeftijd ≥ 5 jaar
2. Vervolgonderzoek bij normale immuniteit en leeftijd ≥ 5 jaar
3. Voorafgaande aan immuunsuppressie en bij immuungecompromiteerde personen
4. Bron- & contactonderzoek bij normale immuniteit en leeftijd < 5 jaar
5. Immigrantenscreening bij kinderen < 12 jaar bij normale immuniteit.

Opmerkingen:

- De latentieperiode voor conversie van IGRA na infectie met *M. tuberculosis* is nog onbekend. Voor de juiste timing van het bepalen van de IGRA in het kader van contactonderzoek wordt voorlopig als leidraad aangehouden 8 weken na laatste expositie, dezelfde tijd die staat voor de latentietijd van de THT ⁵³.
- Het verrichten van IGRA dient bij voorkeur direct na het aflezen van de THT te gebeuren, in verband met de kans op boosting van een IGRA-uitslag rond het afkappunt door voorafgaande THT.
- De positief voorspellende (toegevoegde) waarde van de IGRA is zodanig, dat je vrijwel altijd te maken hebt met een LTBI dan wel actieve tuberculose (cave *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. leprae*, *M. flavescens*, *M. gastri*, *M. terrae* en *M. szulgai*).

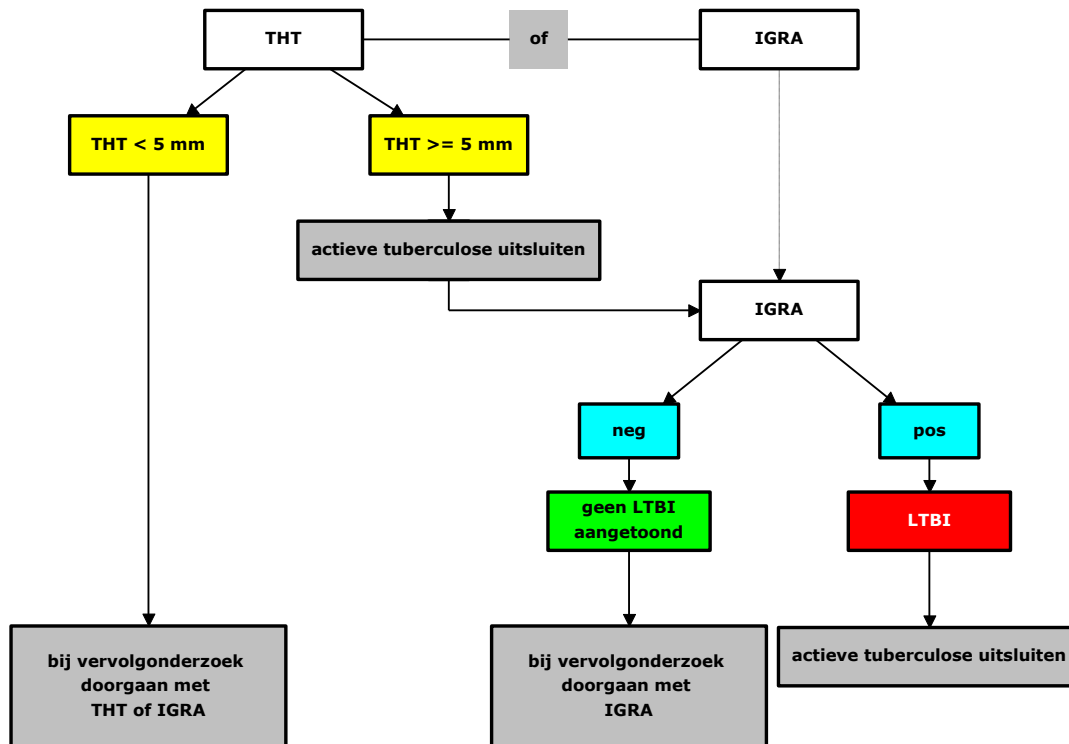
3.1 Indicatie: bron- & contactonderzoek bij normale immuniteit en leeftijd ≥ 5 jaar



Samenvatting

- De indicatie voor onderzoek op LTBI gebeurt volgens de vigerende CPT-/Cib-richtlijnen voor contactonderzoek, echter met afkappunt voor THT van 5 mm
- Bij degenen met een bekende positieve THT-uitslag (of bij wie de THT mogelijk minder betrouwbaar is) dient een IGRA te worden bepaald
- Bij alle immunocompetente personen met een THT ≥ 5 mm en/of een positieve IGRA en/of afwijkende thoraxfoto moet actieve tuberculose uitgesloten worden (Niveau 2); bij een hoge voorafkans op transmissie geldt dit conform de vigerende Cib-/CPT-richtlijn Tuberculosecontactonderzoek ook voor THT-uitslagen < 5 mm.
- Een positieve IGRA-uitslag is doorslaggevend voor de diagnose LTBI, tenzij er verdenking op een kruisreagerende atypische infectie bestaat
- Bij een negatieve IGRA-uitslag is de tuberculose-infectie niet aangetoond
- Als beide testen geen conclusie toelaten, bijvoorbeeld bij verdenking op een kruisreagerende atypische infectie, dient betrokkene te worden verwezen naar een tbc-specialist
- In geval van herhaling van het onderzoek, bijvoorbeeld in de tweede ronde van het contactonderzoek, dient rekening gehouden te worden met boosting van de THT-respons bij THT-reacties ≥ 3 mm. De THT-conversie kan een foutpositieve reactie op atypische infectie of BCG-vaccinatie betreffen.

3.2 Indicatie: vervolgonderzoek bij normale immuniteit en leeftijd ≥ 5 jaar



Onder vervolgonderzoek ofwel periodiek onderzoek wordt verstaan het halfjaarlijks onderzoek op latente tbc-infectie van personen die vrijwillig of beroepsmatig regelmatig (onbeschermd) contact hebben met ongescreende risicogroepen voor tuberculose of anderszins potentieel worden blootgesteld aan aerosolen met *M. tuberculosis* en bij wie regulier contactonderzoek niet mogelijk is of met een frequentie van meer dan tweemaal per jaar zou moeten plaatsvinden (ref. risicogroepenrapport RPT 25.320).

Periodieke screening van personen die THT-negatief zijn kan hetzij bestaan uit een THT gevolgd door een IGRA in geval van THT-positiviteit, hetzij direct door middel van een IGRA als de IGRA-uitslag toch bepaalt of behandeling geïndiceerd is. Het aantal te testen personen en de logistieke aspecten in een bepaalde setting zullen bepalen wat de meest praktische en kosteneffectieve benadering is.

Indien voor periodiek onderzoek alleen gebruik wordt gemaakt van de THT, dient de uitgangswaarde te worden bepaald volgens het "initial two-step" principe (zie annex 6), wanneer de initiële THT > 3 mm bedroeg. Dit is gebaseerd op de waarneming dat bij een aanzienlijk deel van de getesten een schijnbare conversie kan optreden als gevolg van de blootstelling aan *M. tuberculosis*-antigenen in de THT zelf (het boostingfenomeen). Dit fenomeen kan optreden binnen een jaar na de uitgangstest. Deze foutpositieve tuberculinereacties reverteren doorgaans weer binnen enkele maanden tot jaren. Voorwaarde voor het optreden van het boostingfenomeen is dat er immuungeheugen bestaat voor mycobacteriële antigenen. Dat kan het geval zijn bij vroegere BCG-vaccinatie en bij infectie met atypische mycobacteriën en ook wel na een echte infectie met *M. tuberculosis* in het verleden. In dit laatste geval kan door het boostingfenomeen ook een conversie van de IGRA optreden.

De kans op boosting is zeer klein indien de uitgangsreactie minder dan 3 mm bedroeg.

Samenvatting

- Vervolgonderzoek op tbc-infectie kan worden uitgevoerd met THT en/of IGRA
- Bij alle personen met THT ≥ 5 mm moet actieve tuberculose worden uitgesloten
- De uitslag van de IGRA prevaleert boven de uitslag van de THT.

3.3 Indicatie: voorafgaande aan immuunsuppressie en bij immuungecompromitteerde personen

Deze indicatie betreft immuungecompromitteerde personen en personen bij wie op korte termijn een (iatrogene) suppressie van de cellulaire immuniteit wordt verwacht. Het belangrijkste voorbeeld is beoogde behandeling met een middel dat de werking van tumor necrosis factor-alfa (TNF- α) blokkeert bij een patiënt bij wie nog geen sprake is van (iatrogene) immuunsuppressie (zie ook Annex 6 figuur 30: Omstandigheden of aandoeningen met verhoogde kans op ziekteontwikkeling).

Bij iatrogene cellulaire immuunsuppressie doet zich het bijzondere geval voor dat iedere LTBI waarbij sprake is van "slapende" *M. tuberculosis* een risico vormt voor reactivatie, dus ongeacht hoe lang geleden de infectie werd opgelopen en ongeacht het aantal nog levende bacteriën. Zolang niet duidelijk is wat de betekenis is van de mogelijk lagere sensitiviteit van IGRA voor in het verleden opgelopen infecties, staat de toegevoegde waarde van IGRA voor deze indicatie niet vast. Dit neemt niet weg dat de diagnostiek van LTBI bij verwachte immuunsuppressie, evenals bij reeds bestaande immuunsuppressie gecompliceerd is.

Alle testen gebaseerd op de T-cel respons hebben een afgenomen sensitiviteit zo gauw het immuunsysteem niet optimaal functioneert, bijvoorbeeld op jonge leeftijd of onder immuunsuppressieve behandeling. Vaststelling van LTBI kan in deze situatie daarom onbetrouwbaar zijn en alleen een positieve bevinding zal overtuigend zijn, terwijl negatieve uitslagen een infectie niet uitsluiten (foutnegatief). De producenten stellen dat de testuitslag valide is als de respons op het positieve controle antigeen positief is. Terwijl dat aangeeft dat de T-cellen in staat zijn tot productie van interferon-gamma, is het niet zeker of dat ook waar is voor geselecteerde antigeen-specifieke T-cel responsen.

Met het oog op alle bovengenoemde overwegingen wordt geadviseerd bij deze groepen (voorafgaande aan TNF-alfa blokkerende therapie en bij de immuungecompromitteerde personen) naast:

- anamnese (evidente besmettelijke bron in omgeving, eerdere positieve THT of 'krasjes')
- lichamelijk onderzoek
- tuberculinehuidtest (THT)
- röntgenonderzoek (met name de x-thorax): bij twijfel over eventueel granuloom kan een aanvullende HR CT scan meer informatie geven)
- sputumonderzoek bij klinische en/of radiologische verdenking op actieve tuberculose

ook de IGRA te laten bepalen, zodat de LTBI-diagnose bij één (of meer) positieve bevindingen sterk moet worden overwogen.

Tabel 1 Diagnostisch algoritme bij personen met (verwachte) immuunsuppressie

THT	IGRA	Diagnose
≥ 5 mm en < 10 mm	negatief	LTBI sterk overwogen
≥ 10 mm	negatief	LTBI
<u>elke waarde</u>	positief	LTBI
ongeacht de waarde van de THT	QFT tussen 0,2-0,35 U/ml	LTBI sterk overwogen / advies arts tbc- deskundige

Opmerking: Bij een HIV-geïnfecteerde met een laag aantal CD4-cellen sluiten negatieve IGRA- en THT-uitslagen (latente) tuberculose-infectie niet uit.

Voor meer informatie: zie Annex 3

Samenvatting

- Voor de diagnostiek van (latente) tbc-infectie bij immuungecompromitteerde personen wordt aanbevolen de sensitiviteit van de beschikbare testen te verhogen door zowel THT als IGRA te bepalen. Een positieve uitslag van een van beide testen prevaleert [Niveau 3]
- Bij een HIV-geïnfecteerde met een laag aantal CD4-cellen sluiten negatieve IGRA- en THT-uitslagen (latente) tuberculose-infectie niet uit. [Niveau 3]

4. Diagnose van LTBI bij kinderen

De kans op ziekteontwikkeling bij kinderen jonger dan 5 jaar is 4 à 5 keer hoger dan bij volwassenen⁵⁴ en is afhankelijk van de leeftijd⁵⁵ (zie tabel 2). Bij niet BCG-gevaccineerde kinderen bestaat hiernaast nog een groot risico op gecompliceerde vormen van tuberculose. Bij kinderen jonger dan 5 jaar is een hoge sensitiviteit van de test die gebruikt wordt om LTBI te diagnosticeren daarom van groot belang.

Tabel 2 Risico op tuberculose na infectie bij immunocompetente kinderen

Leeftijd bij primaire infectie	Risico op pulmonale of mediastinale lymfklier-tuberculose	Risico op tbc-meningitis of miliaire tuberculose
< 12 maanden	30-40%	10-20%
12-24 maanden	10-20%	2-5%
2-4 jaar	5%	0,5%
5-10 jaar	2%	< 0,5%
> 10 jaar	10-20%	< 0,5%

Er zijn onvoldoende gegevens over de waarde van IGRA's in deze leeftijdsgroep om de toepassing met alleen IGRA voor de diagnose van LTBI te kunnen aanbevelen, zoals in andere richtlijnen en reviews wordt gemeld^{6, 11, 10, 56}. Bij kinderen jonger dan 6 maanden wordt ook de sensitiviteit van de THT gering geacht door de nog onvolledige ontwikkeling van het immuunsysteem. De specificiteit van de THT bij niet BCG-gevaccineerde kinderen jonger dan 5 jaar is beter dan bij volwassenen, en vergelijkbaar met IGRA. De specificiteit van IGRA bij BCG-gevaccineerde kinderen is veel beter dan die van de THT. Een additionele zorg bij kinderen jonger dan 5 jaar is het percentage indeterminate uitkomsten van de IGRA's. Dit treedt op bij onvoldoende respons op de positieve mitogene controle, hetgeen bij jonge kinderen waarschijnlijk vaker voorkomt dan bij kinderen ≥ 5 jaar en in ieder geval onvoldoende systematisch onderzocht is.

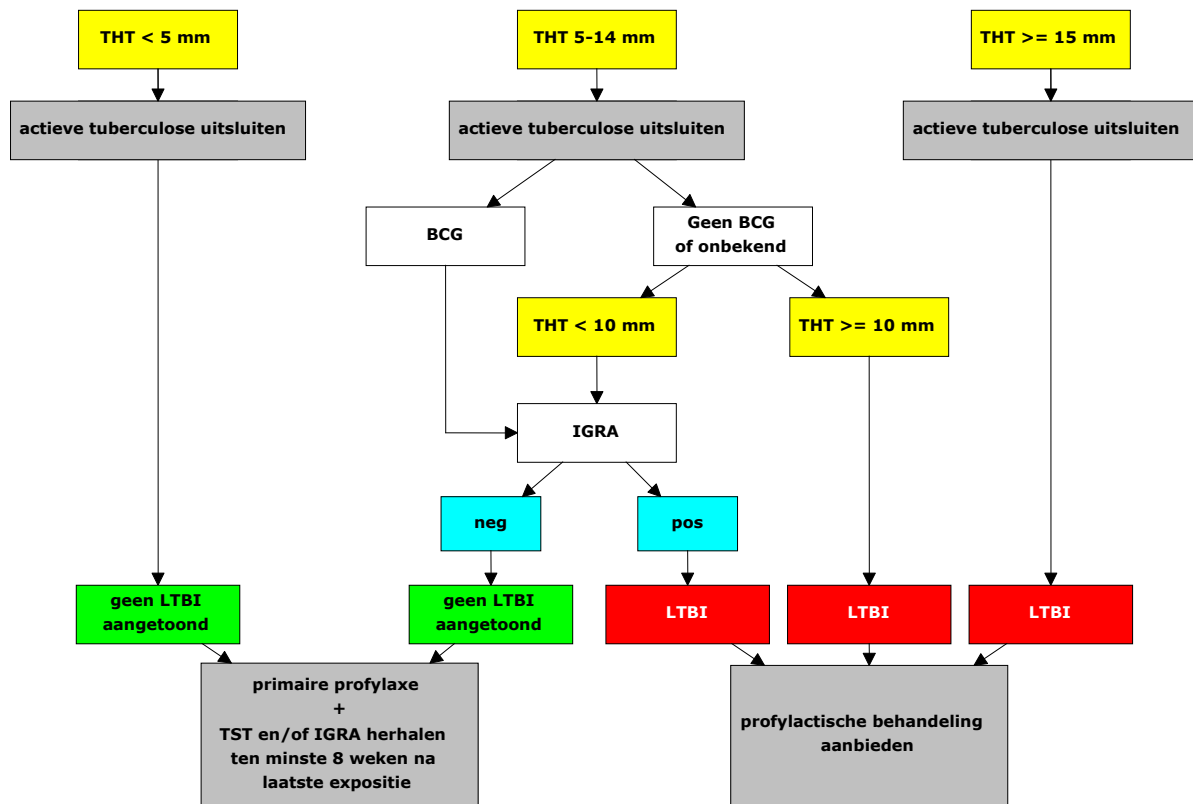
Om bovenstaande redenen is bij de diagnostiek van *tuberculose* bij kinderen onder 5 jaar de toegevoegde waarde van THT (en/of IGRA) slechts beperkt: een positieve test maakt geen onderscheid tussen ziekte of latente infectie en een negatieve test sluit de mogelijkheid van tuberculose ziekte niet uit. Echter, de combinatie van THT en IGRA verhoogt de sensitiviteit voor identificatie van kinderen met actieve tuberculose⁵⁷. Dezelfde conclusie geldt met betrekking tot de waarde van IGRA voor diagnostiek van LTBI bij kinderen jonger dan 5 jaar.

De diagnose LTBI is een diagnose per exclusionem. Om deze reden moet bij alle kinderen < 5 jaar die worden onderzocht in verband met een mogelijke infectie met *M. tuberculosis* en een hoge voorafkans op infectie (contactonderzoek of herkomst uit hoogendemisch gebied), het onderzoek met THT en/of IGRA worden gecombineerd met anamnese en röntgenologisch onderzoek ter uitsluiting van actieve tuberculose.

Samenvatting

- De toegevoegde waarde van IGRA bij THT > 10 mm bij niet BCG-gevaccineerde kinderen jonger dan 5 jaar is klein
- De uitslag van de IGRA bij THT < 10 mm is doorslaggevend
- Een positieve IGRA uitslag prevaleert bij alle leeftijden ongeacht de BCG vaccinatiestatus
- Bij THT ≥ 5 mm of positieve IGRA moet actieve tuberculose uitgesloten worden alvorens de diagnose LTBI gesteld kan worden.

4.1 Indicatie: bron- en contactonderzoek bij kinderen < 5 jaar bij normale immuniteit



Samenvatting

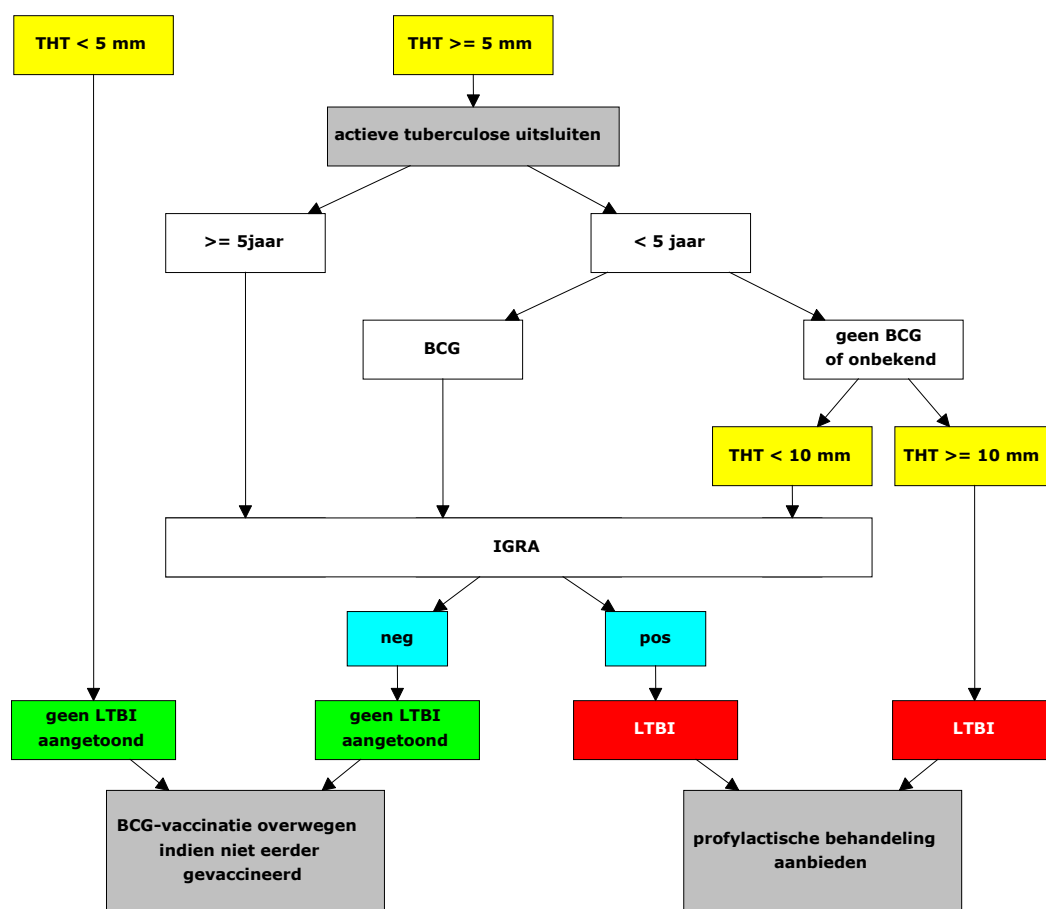
- Bij alle kinderen < 5 jaar onderzocht in het kader van een bron- en contactonderzoek (een situatie met een hoge voorafkans op infectie) geldt dat een THT ≥ 15 mm prevaleert boven een IGRA. Om deze reden heeft een aanvullende IGRA geen toegevoegde waarde.
- Kinderen zonder BCG:
 - o Screenen op LTBI met THT: uitslag van de THT ≥ 10 mm prevaleert. Om deze reden heeft een aanvullende IGRA geen toegevoegde waarde.
 - o Screenen op LTBI met THT. Indien THT > 5 mm en < 10 mm: vervolgt met IGRA → de uitslag van de IGRA prevaleert
- BCG-gevaccineerde kinderen:
 - o Screenen op LTBI met THT. Indien THT > 5 mm en < 15 mm: vervolgt met IGRA → de uitslag van de IGRA prevaleert.
- Bij kinderen die 1^{ste} ringscontact zijn van een infectieuze indexpatiënt en bij wie het eerste onderzoek (voor het verstrijken van de latentieperiode) negatief is, moet in afwachting van de tweede ronde een primaire profylaxe worden gestart. [Niveau 4]

4.2 Indicatie: screening van kinderen < 12 jaar uit endemische landen bij binnenkomst in Nederland

Volgens het vigerende screeningsbeleid (interventie 25.300 en 25.301: eerste screening van immigranten en asielzoekers) in Nederland worden BCG-gevaccineerde personen bij binnenkomst in Nederland uitsluitend röntgenologisch onderzocht, waarmee de ziekte tuberculose (ter onderbreking van de mogelijke transmissieketen) gediagnosticeerd wordt. Kinderen onder de 12 jaar *zonder BCG-litteken of andere aanwijzing voor BCG-vaccinatie in het verleden* worden onderzocht door middel van tuberculineonderzoek. In de praktijk wordt het merendeel van de kinderen als BCG-gevaccineerd beschouwd en om die reden wordt maar een beperkt aantal kinderen met THT gescreend.

Sinds het jaar 1993 t/m 2009 zijn er in Nederland in totaal 1072 gevallen van actieve tuberculose bij kinderen in de leeftijdscategorie tussen 0 en 12 jaar in het Nederlandse Tuberculose Register gerapporteerd, van wie 347 kinderen niet in Nederland geboren en 200 (19%) immigrant of asielzoeker korter dan 2,5 jaar in Nederland. Bij 89 van deze kinderen werd de diagnose vastgesteld bij screening bij binnenkomst. Bij 153 (44%) van de 347 kinderen geboren buiten Nederland werd de diagnose via klachten vastgesteld en bij 54 (16%) via bron- en contactonderzoek. Kinderen met tuberculose die gevonden worden door klachten waren gemiddeld 900 dagen in Nederland. Het is aannemelijk te veronderstellen dat een deel van de gevallen met klachten voorkomen had kunnen worden door een vroegtijdige diagnostiek en preventieve behandeling na screening van deze kinderen op LTBI. Een recent gepubliceerde grote Australische studie⁵⁸ onder 524 kinderen van asielzoekers (inclusief 182 kinderen onder de leeftijd van 5 jaar) liet zien dat IGRA's kunnen worden gebruikt voor de diagnostiek van tuberculose infectie bij deze groep, ongeacht de BCG-status (Niveau 3).

Vooruitlopend op een eventuele toekomstige verandering van het screeningsbeleid bij immigrantenkinderen tot 12 jaar met normale immuniteit, ongeacht de BCG-vaccinatiestatus, adviseert de werkgroep bij diagnostiek van LTBI het volgende:



Samenvatting

Kinderen zonder BCG, of BCG-vaccinatie onbekend:

< 5 jaar:

- Screenen op LTBI met THT: uitslag van de THT ≥ 10 mm prevaleert. Om deze reden heeft een aanvullende IGRA geen toegevoegde waarde.
- Screenen op LTBI met THT, indien THT ≥ 5 mm en < 10 mm: vervolgtest met IGRA \rightarrow uitslag van IGRA prevaleert.

≥ 5 jaar:

- Screenen op LTBI met THT, indien THT ≥ 5 mm: vervolgtest met IGRA \rightarrow uitslag van IGRA prevaleert.

BCG-gevaccineerde kinderen:

- Screenen op LTBI met THT, indien THT ≥ 5 mm: vervolgtest met IGRA \rightarrow uitslag van IGRA prevaleert.

5. Actieve tuberculose

5.1 De waarde van IGRA bij de diagnostiek van actieve tuberculose

- IGRA's zijn van waarde bij de diagnostiek van actieve tuberculose (maar kunnen het noodzakelijke microbiologische en moleculaire onderzoek NIET vervangen). IGRA's hebben geen toegevoegde waarde bij bekende gevallen van pulmonale tuberculose met bacteriologische/moleculaire bevestiging.
- Studies hebben een wisselende maar in het algemeen hoge sensitiviteit (75-97%) aangetoond. De sensitiviteit kan verminderd zijn door ziekte, zoals de THT afneemt door anergie in geval van ernstige ziekte.
- De specificiteit van IGRA is voor infectie met *M. tuberculosis* is hoog (90-100%), maar IGRA maken geen onderscheid tussen actieve tuberculose en latente infectie. IGRA's kruisreageren niet met BCG, maar wel met een klein aantal atypische (niet-tuberculeuze) mycobacteriën.
- IGRA's zouden het grootste potentiële voordeel hebben bij de diagnose van tuberculose in moeilijk te diagnosticeren gevallen zoals bij kinderen, bij immunogecompromitteerden zoals HIV-positieve personen en in geval van extrapulmonale tuberculose, met name meningitis tuberculosa (maar ook hier: cave foutnegatieve uitslagen).
- Over het geheel genomen presteren beide testen vergelijkbaar, maar de T-SPOT.TB is mogelijk gevoeliger bij HIV-positieve en ernstig immunogecompromitteerde personen en heeft minder indeterminate uitslagen, maar dit kan komen door de momenteel gebruikte afkapwaarden voor beide testen (zie 7. Prioriteiten voor verder onderzoek). Omgekeerd is de uitvoering van de QFT-GIT eenvoudiger en flexibeler.
- Als een immunogecompromitteerde patiënt verdacht wordt van actieve tuberculose, moeten alle inspanningen zijn gericht op het vaststellen van *M. tuberculosis* door microscopisch onderzoek, PCR en kweek van adequate monsters. Een IGRA dient niet te worden gebruikt in plaats van directe diagnostische testen. Een negatieve IGRA kan niet gebruikt worden voor het uitsluiten van de diagnose tuberculose. Bij tuberculosebehandeling is een positieve kweek van essentieel belang omdat alleen dan de gevoeligheid voor antibiotica kan worden bepaald, waardoor het na de intensieve fase van behandeling mogelijk wordt een deel van de medicatie gericht te stoppen.

Samenvatting

- In de diagnostiek van actieve tuberculose hebben IGRA's geen toegevoegde waarde boven microscopie, PCR en kweek van het directe lichaamsmateriaal
- In bepaalde klinische situaties kunnen IGRA's bij ontbreken van bacteriologische bevestiging aanvullende informatie bieden
- Een negatieve IGRA sluit actieve tuberculose niet uit.

5.2 Gebruik van IGRA op andere lichaamsvloeistoffen dan bloed

IGRA's zijn geregistreerd voor de diagnostiek van LTBI en maken geen onderscheid tussen actieve tuberculose en LTBI. Inmiddels zijn er diverse publicaties over het gebruik van IGRA's op mononucleaire cellen uit andere lichaamsvloeistoffen of compartimenten dan bloed.
Het gebruik van IGRA in andere lichaamsvloeistoffen valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Voor de beschikbare gegevens over het gebruik van de commercieel verkrijgbare IGRA's (QFT-G, QFT-GIT [elisa-techniek] en T-Spot.TB [elispot-techniek]) op mononucleaire cellen uit vloeistoffen en compartimenten anders dan bloed wordt verwezen naar Annex 5.

Samenvatting

- IGRA's zijn geregistreerd voor de diagnostiek van LTBI in gehepariniseerd bloed
- Het gebruik van IGRA's in andere lichaamsvloeistoffen valt buiten het bestek van deze richtlijn
- De beschikbare gegevens over gebruik van IGRA in andere vloeistoffen dan bloed staan genoemd in Annex 5. (Niveau 3)

5.3 Het beloop en de waarde van de IGRA tijdens de tuberculotherapie

Tijdens behandeling voor actieve tuberculose wordt bij personen die bij aanvang van de therapie een positieve IGRA hadden vaak een daling van het kwantitatieve resultaat gezien, en in een kleine minderheid van de gevallen reversie naar negatief. Ook wordt wel conversie van negatief naar positief gezien, dit kan samenhangen met initiële anergie en herstel van de T-cel immuniteit tijdens behandeling. De relatie tussen IGRA-beloop en klinische respons is niet eenduidig, enkele studies melden een persisterend positieve IGRA bij slechte klinische respons. Het beloop en de waarde van de IGRA tijdens de tuberculotherapie is dan ook nog onduidelijk en is onderwerp van verdere studies^{16, 59-65}.

Samenvatting

- IGRA's zijn niet geschikt voor het vervolgen van de effectiviteit van de behandeling van actieve tuberculose. (Niveau 2)

6. Specifieke aspecten van IGRA

Recent zijn 6 researchstudies gepubliceerd waarbij specifieke aspecten van IGRA dan wel specifieke subgroepen zijn onderzocht. In deze studies is gekeken naar aspecten van IGRA zoals reproduceerbaarheid, variatie in het lab, analyse van indeterminate uitkomsten en het effect van het zetten van de THT op de IGRA-uitslag na wisselend interval ^{25-26, 63, 66-68}.

- Over het geheel genomen is QuantiFERON®-TB Gold In-Tube robuust en reproduceerbaar al kan variatie in testuitslag rondom het afkappunt wel leiden tot een kwalitatief andere uitslag.
- Indeterminate uitslagen zijn vaak het gevolg van een falende positieve controle of technische problemen bij de uitvoering van de test. Herhalen van de test heeft zin bij personen zonder afweerstoornis omdat dan een valide uitslag gevonden kan worden, bij een afweerstoornis is die kans klein.
- Alle data pleiten voor het rapporteren van niet alleen de positieve of negatieve IGRA-uitslag maar tevens de kwantitatieve waarden voor de NIL, TB-antigeen en de positieve controle.

Samenvatting

- IGRA's zijn robuust en reproduceerbaar al kan variatie in testuitslag rondom het cut-off punt wel leiden tot een kwalitatief andere uitslag. (Niveau 2)
- Bij indeterminate uitslagen is het advies de IGRA te herhalen om technische fouten of een afweerstoornis uit te sluiten. (Niveau 3)
- Zowel in het kader van wetenschappelijke onderzoek als voor de individuele diagnostiek zijn ook de specifieke waarden voor de NIL, TB-antigeen en de positieve controle van belang (Niveau 3)

7. Prioriteiten voor verder onderzoek

De volgende vragen dienen nog te worden beantwoord:

1. De positief c.q. negatief voorspellende waarde van IGRA met betrekking tot de kans op progressie tot actieve tuberculose. In een omgeving met lage en intermediaire incidentie zijn longitudinale studies noodzakelijk om de werkelijke kans te bepalen dat een positieve IGRA leidt tot actieve tuberculose. Dit is uitdagend, maar dient het gebruik van deze testen in het algemeen niet te vertragen.
2. Het is niet duidelijk of IGRA en THT dezelfde groep immunologische effectorcellen meten; nadere analyse van de onderliggende immunologie is wenselijk.
3. De reproduceerbaarheid van de test en de pathofysiologische eigenschappen van de IGRA-respons dienen te worden beschreven d.m.v. serieel onderzoek van geïnfecteerde personen, waaronder patiënten, en blootgestelden gedurende een langere follow-up periode.
4. Meer zorgvuldig ontworpen head-to-head studies waarin verschillende IGRA's worden vergeleken zijn noodzakelijk, vooral in groepen waarbij de diagnostiek moeilijk is (kinderen, HIV-positieven en andere immuungecompromitteerde personen en mensen met bijzondere uitingsvormen van tuberculose).
5. Analyse van de afkapwaarden in beide testen is nodig en het gebruik van verschillende afkapwaarden voor verschillende patiëntengroepen dient te worden overwogen.
6. De betekenis en toegevoegde waarde van IGRA toegepast op andere lichaamsvloeistoffen dan bloed.

De komende jaren kunnen mogelijk nog nieuwe IGRA's en eventuele andere testformats beschikbaar komen. Gebruikers van al deze producten dienen rekening te houden met de noodzaak van periodieke aanpassingen van de richtlijn in de praktijk, met daaruit voortvloeiend verbeteringen in de bruikbaarheid van deze test technologieën.

Annex 1

Afkapwaarden van IGRA en definitie van dubieuze uitslagen.

Fabrikanten van beide IGRA's definiëren zodanige afkapwaarden dat de specificiteit van de IGRA zeer hoog is en komt op 97,7% in een meta-analyse¹ (59). Voor de QFT-GIT hanteert de fabrikant een afkapwaarde van 0,35 U/ml. Voor de T SPOT.TB is de afkapwaarde 6 spots.

De testresultaten van de IGRA worden geïnterpreteerd in relatie tot de uitslag van de negatieve controle conform de adviezen van de fabrikanten.

Interpretatie van de QFT-GIT uitslag bij gebruik van Nil-controle en TBC-antigeenbuis

Uitslag	<i>M. tuberculosis</i> antigeen	Nil	PHA-Nil
Positief	≥ 0,35 IU/ml en ≥ 25% van de Nil	≤ 8,0 IU/ml	Alle waarden
Negatief	< 0,35 IU/ml of < 25% van de Nil	≤ 8,0 IU/ml	≥ 0,5 IU/ml
Onduidelijk	< 0,35 IU/ml of < 25% van de Nil	≤ 8,0 IU/ml	< 0,5 IU/ml
	Alle waarden	> 8,0 IU/ml	Alle waarden

Interpretatie van de QFT-GIT uitslag bij gebruik Nil-controle, TBC-antigeen en mitogenbuis

Uitslag	<i>M. tuberculosis</i> antigeen	Nil	Mitogen min nil
Negatief	< 0,35 IU/ml	≤ 8,0 IU/ml	≥ 0,5
	≥ 0,35 IU/ml en < 25% van de Nil		
Positief	≥ 0,35 IU/ml en ≥ 25% van de Nil	≤ 8,0 IU/ml	Alle waarden
Onduidelijk	<0,35 IU/ml	≤ 8,0 IU/ml	<0,5
	> 0,35 IU/ml en <25% van de Nil		
	Alle waarden	> 8,0 IU/ml	Alle waarden

Bron: http://www.cellestis.com/IRM/content/pdf/QFTPI_Dutch.pdf

¹ Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.

Interpretatie van T SPOT.TB uitslagen

Uitslag	Spot count				
	<i>M. tuberculosis</i> antigen			Nil	PHA
	<i>ESAT-6</i> ¹		<i>CFP-10</i> ¹		
Positief	≥ 6	en/of	≥ 6	≤ 10	Alle waarden
Negatief	≤ 5	en/of	≤ 5	≤ 10	≥ 20
Borderline*	5-7 van één van de antigenen			≤ 10	≥ 20
Indeterminate	≤ 6	en	≤ 6	≤ 10	< 20
	Alle waarden		Alle waarden	> 10	Alle waarden

¹ Aantal spots minus het aantal spots van de Nil

<http://www.oxfordimmunotec.com/UK%20Technical%20Handbook>)

Indeterminate of onduidelijke uitslagen kunnen ontstaan door een hoge achtergrondproductie in een Nil-controlebuis, door een lage respons in een positieve controle buisje (PHA) of door ondeskundige behandeling van het monster. Een dergelijk patroon wordt ook gezien bij immuungecompromitteerde personen bijvoorbeeld wanneer de lymfocyten van de patiënt niet in staat zijn interferongamma te produceren.

Het bereiken van een hoge specificiteit gaat echter altijd ten koste van de sensitiviteit. Daarbij is het vanzelfsprekend dat een waarde van 0,34 U/ml toch niet als dezelfde uitkomst beschouwd moet worden als een waarde van 0,01 U/ml. Zo bleek in het grote contactonderzoek in Zeist dat de optimale overeenstemming tussen beide testen gevonden werd voor een afkapwaarde van 0,20 U/ml voor de QFT-GIT en 12 spots voor de T-SPOT.TB. In de literatuur is ook een discussie over de cut-off van IGRA gaande en in endemische gebieden worden soms juist hogere cut-off waarden gesuggereerd.²

Opmerkingen:

- Een aantal laboratoria besloten om waarden van QFT-GIT vanaf 0,35 U/ml af te geven als positief, waarden onder 0,20 U/ml als negatief maar waarden tussen 0,20 U/ml en 0,35 U/ml als dubieus, zodat de aanvrager weet dat deze een hogere uitslag gaf dan 90% van de negatieven.
- Bij dubieuze uitslagen van de QFT-GIT, en/of borderline en indeterminate uitslagen van T-SPOT.TB wordt geadviseerd testen te herhalen, zodat mogelijke technische fouten uitgesloten kunnen worden. Bij herhaaldelijke onduidelijke uitslagen moet een T-cellulaire anergie van patiënt overwogen worden.
- Herhaling van een test met een dubieuze uitslag bij een recente expositie moet bij voorkeur binnen één week plaatsvinden om een mogelijk boosterfenomeen na THT te voorkomen.
- De Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie beveelt de microbiologische laboratoria aan zowel de kwalitatieve uitslag als de kwantitatieve waarden te vermelden bij het doorgeven van de uitslag van IGRA aan de aanvrager van de test⁶⁹.

² Soysal A, Torun T, Efe S, Gencer H, Tahaoglu K, Bakir M. Evaluation of cut-off values of interferon-gamma-based assays in the diagnosis of *M. tuberculosis* infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Jan;12(1):50-6

Annex 2

Toelichting positieve en negatieve voorspellende waarde

DEFINITIE

De positieve en negatieve voorspellende waarde ('positive/negative predictive value', afgekort als PPV en NPV) van IGRA is de proportie van positieve resp. negatieve testuitslagen die correct/juist positief resp. negatief zijn.

Het gaat hier dus met nadruk **niet** om de kans op progressie tot tuberculose, ofwel het ontwikkelen of juist niet ontwikkelen van actieve tuberculose!! De voorspellende waarde van IGRA voor progressie tot actieve tbc is van groot belang, maar wordt niet als PPV en NPV uitgedrukt.

De PPV en NPV van een test hangen af van de sensitiviteit en specificiteit van een test, maar in belangrijke mate ook van de prevalentie van de aandoening in de onderzochte populatie, dus het *a priori* risico. In onderstaand schema wordt de berekening van PPV en NPV uitgelegd:

		Ziekte of toestand		
		pos	neg	
IGRA	pos	a	b	PPV = $a/(a+b)$
	neg	c	d	NPV = $d/(c+d)$
		a+c	b+d	N = $a+b+c+d$
		Sens. = $a/(a+c)$	Spec. = $d/(b+d)$	

Prevalentie van de gezochte aandoening in een populatie is dan $(a+c)/(a+b+c+d)$

De ziekte of toestand waarvoor de IGRA wordt gebruikt betreft ofwel actieve tbc ofwel latente tbc-infectie. Bij latente tbc-infectie betreft het ofwel recente infectie ofwel 'ooit' infectie. Omdat de sensitiviteit van IGRA in elk van deze situaties verschilt, worden onderstaand voor een aantal realistische prevalenties in de Nederlandse situatie de PPV en NPV berekend, uitgaande van een conservatieve of van een optimale waarde van de sensitiviteit en specificiteit van IGRA. Voor de situatie bij screening van immigranten is geen rekenvoorbeeld gegeven, omdat er daarvoor nog geen betrouwbare gegevens zijn over de sensitiviteit van IGRA voor latente tbc-infectie.

SETTING I: TESTEN OP LATENTE TBC-INFECTIE BIJ HOGE SENSITIVITEIT VAN IGRA (RECENTE INFECTIES)

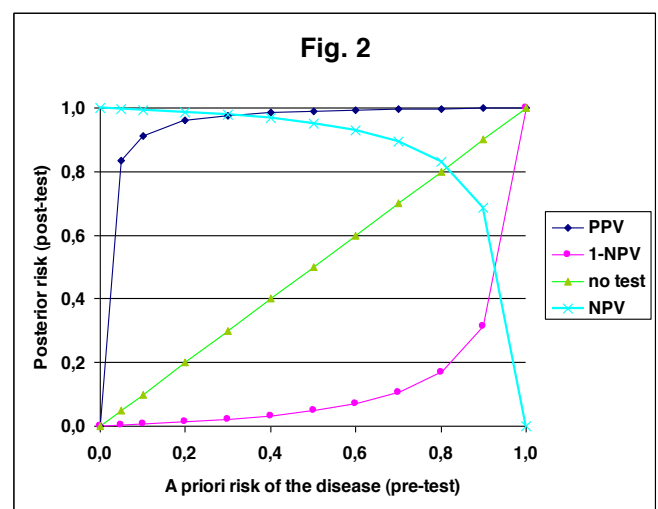
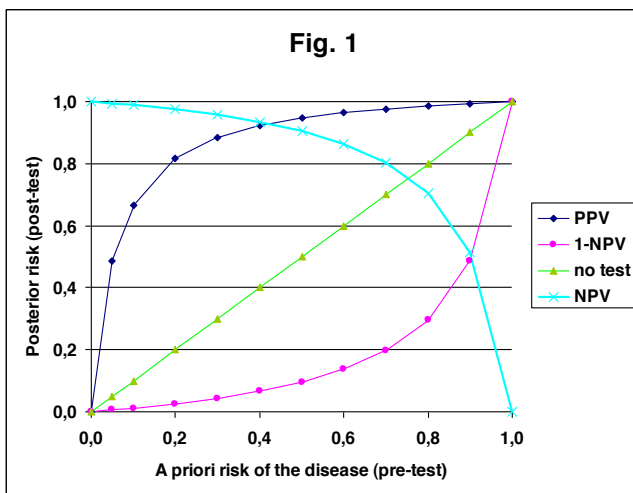
			EXPECTED		OPTIMAL	
			Sensitivity = 90% Specificity = 95% (fig 1)		Sensitivity = 95% Specificity = 99% (fig 2)	
Setting	Population	Prevalence (%)	PPV	NPV	PPV	NPV
Contact tracing	Dutch	5	0.49	0.99	0.83	1.00
	Dutch	7	0.58	0.99	0.88	1.00
	Dutch	10	0.67	0.99	0.91	0.99
	Dutch	30*	0.89	0.96	0.98	0.98
Contact tracing	Non-Dutch	10	0.67	0.99	0.91	0.99
	Non-Dutch	20	0.82	0.97	0.96	0.99
	Non-Dutch	50	0.95	0.90	0.99	0.95

* eerste ringscontacten

Laag a-priori risico: positieve test moeilijk te interpreteren; negatieve test bevestigt.

Medium a-priori risico: negatieve test geeft nog steeds betrouwbaarder informatie dan een positieve test.

Hoog a priori risico: positieve test bevestigt, negatieve test iets minder betrouwbaar maar nog steeds hoge NPV.

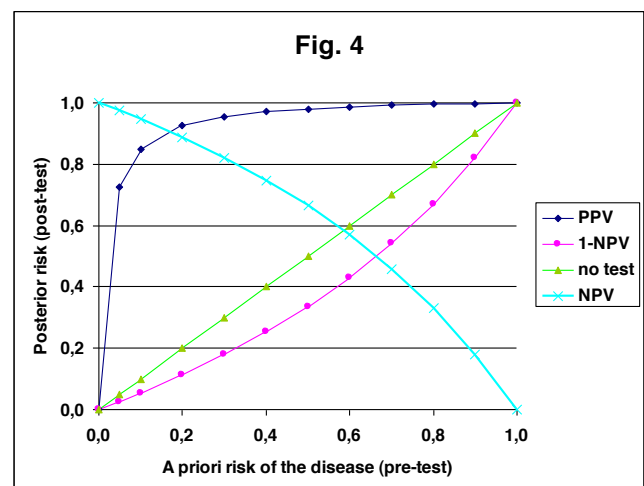
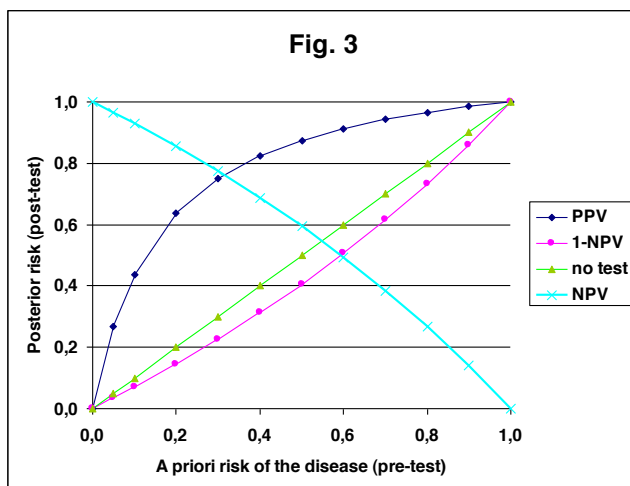


SETTING II: TESTEN OP LATENTE TBC-INFECTIE BIJ LAGE SENSITIVITEIT VAN IGRA (OUDE INFECTIES)

			EXPECTED		OPTIMAL	
			Sensitivity = 35% Specificity = 95% (fig 3)		Sensitivity = 50% Specificity = 99% (fig 4)	
Setting	Population	Preval. * (%)	PPV	NPV	PPV	NPV
Screening before e.g. antiTNF or transplant	Dutch	2	0.13	0.99	0.51	0.99
	Dutch	5	0.27	0.97	0.72	0.97
	(non)-Dutch	10	0.44	0.93	0.85	0.95
	(non)-Dutch	30	0.75	0.77	0.96	0.82

* prevalentie van latente tbc-infectie bij Nederlandse personen is zeer sterk afhankelijk van het geboortjaar (Styblo), naast reisgedrag en overige risicofactoren.

Indien behandeling met immuunsuppressiva gegeven zal worden is elke oude infectie van zeer groot belang en zal alleen een positieve test uitsluitend geven. Een positieve test is bewijzend, maar een negatieve test in deze setting sluit latente tbc-infectie niet uit ook al is de NPV hoog, en moet altijd beoordeeld worden in samenhang met de overige gegevens als expositie anamnese, (oude) mantoux reactie, radiologie etc.



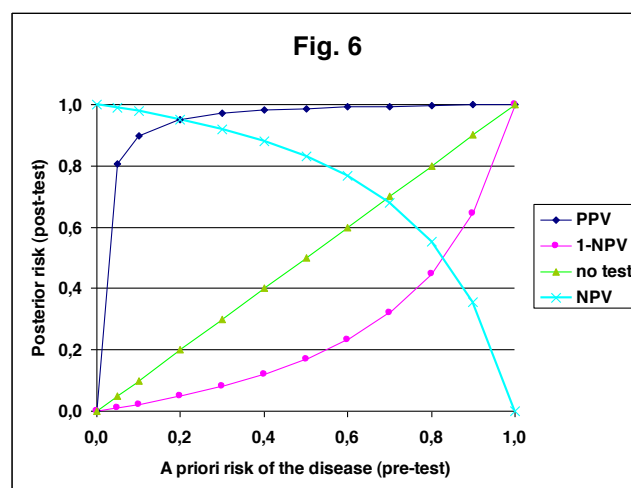
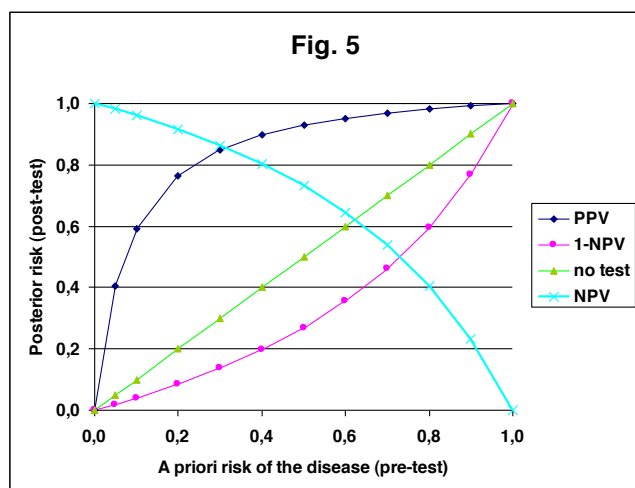
SETTING III: TESTEN OP ACTIEVE TBC BIJ MATIGE SENSITIVITEIT VAN IGRA

			EXPECTED		OPTIMAL	
			Sensitivity = 65% Specificity = 95% (fig 5)		Sensitivity = 80% Specificity = 99% (fig 6)	
Setting	Population	Prevalence (%)	PPV	NPV	PPV	NPV
Clinical	Low risk	1	0.15	1.00	0.49	1.00
	Low risk	2	0.27	1.00	0.66	1.00
	Low risk	3	0.36	1.00	0.75	1.00
Clinical	Medium	10	0.59	0.96	0.90	0.98
	Medium	20	0.76	0.92	0.95	0.95
	Medium	30	0.85	0.86	0.97	0.92
Clinical	High risk	60	0.95	0.64	0.99	0.77
	High risk	70	0.97	0.54	0.99	0.68
	High risk	80	0.98	0.40	1.00	0.55

Laag a-priori risico: PPV zeer laag; negatieve test bevestigt.

Medium a-priori risico: idem, doch overall hoogste betrouwbaarheid van de uitslag.

Hoog a-priori risico: positieve test bevestigt; negatieve test sluit actieve tbc niet uit.



Samenvattend annex 2:

Uit bovenstaande blijkt dat de interpretatie van een IGRA-uitslag in belangrijke mate wordt bepaald door de setting waarin de test is uitgevoerd, omdat daarbij grote verschillen in prevalentie van de gezochte aandoening bestaan en waarbij ook de sensitiviteit van IGRA verschilt (recente/oude LTBI of actieve tbc). De specificiteit is wel consistent zeer hoog.

Ad I. Bij een hoge prevalentie en een sensitieve test is de positief voorspellende waarde, het percentage dat de te onderzoeken aandoening heeft als de test positief is, hoog. Dit is het geval bij gebruik in contactonderzoeken. Bij immigranten, waarbij de prevalentie van latente tbc-infectie van vroegere datum hoog kan zijn, is een positieve testuitslag moeilijk te interpreteren omdat niet uitgemaakt kan worden of het een recente of oude infectie betreft.

Ad II. Bij lagere sensitiviteit en lagere prevalentie daalt de PPV in belangrijke mate. Dit is het geval bij onderzoek naar latente tuberculose-infectie van oudere datum zoals bij screening van immigranten of bij patiënten die in aanmerking komen voor immuunsuppressieve behandeling. Gezien de ernstige consequenties van een foutieve interpretatie bij deze laatste groep heeft dan alleen een positieve IGRA-uitslag betekenis.

Bij gebruik van een test met zeer hoge specificiteit zoals IGRA hangt de negatief voorspellende waarde in veel mindere mate af van de prevalentie maar deze bij daalt wel bij zeer hoge prevalenties. Bij immigranten met hoge prevalentie van latente tuberculose-infectie kunnen dus wel foutnegatieve uitslagen voorkomen. Het is echter niet zeker wat hiervan de betekenis is voor de kans op het ontwikkelen van actieve tbc, al is het huidige inzicht dat deze kans hoger is bij personen met een positieve IGRA-uitslag.

Ad III. Bij het gebruik van IGRA bij verdenking op actieve tuberculose moet bedacht worden dat de test door het bestaan van LTBI positief kan zijn terwijl het ziektebeeld een andere oorzaak heeft. Dit zou je in striktere zin een foutpositieve testuitslag kunnen noemen (immers je test op actieve tuberculose en daarvan is geen sprake), en in een populatie met een hoge prevalentie van latente tuberculose-infectie zou deze lagere specificiteit dan tot uiting komen in een veel lage PPV voor vaststellen van actieve tbc. Om spraakverwarring te voorkomen is het praktischer om een positieve IGRA-uitslag in deze setting wel juist positief te beschouwen, waarbij dan geen onderscheid tussen latente en actieve tuberculose gemaakt kan worden.

Annex 3

Opsporing van latente tuberculose-infectie: beperkingen

De kans op LTBI, zoals afgeleid uit de aanwezigheid van risicofactoren voor voorafgaande blootstelling, hangt af van leeftijd, land van herkomst, reis- en beroepsvoorgeschiedenis, bekende blootstelling aan een patiënt met longtuberculose, of regelmatige blootstelling aan personen uit een risicogroep voor tuberculose (gevangenen, immigranten en asielzoekers uit hoogendemische landen, dak- en thuislozen, drugsgebruikers).

Bij personen die lang geleden geïnfecteerd kunnen zijn, kan de uitslag van een eerste THT negatief zijn, maar positief na een tweede test als gevolg van het boostingfenomeen. Two-step testen kan nuttig zijn in een cohort waarin de prevalentie van tuberculose-infectie hoger is dan 5%, d.w.z. bij personen geboren voor 1945. Two-step testen kan ook zinvol zijn bij immuungecompromitteerde personen, ongeacht hun leeftijd⁷⁰.

Immuuncompetente personen die in aanmerking komen voor immuunsuppressieve therapie en gescreend worden op latente tuberculose-infectie

Immuuncompetente personen die in aanmerking komen voor therapie die de cellulaire immuniteit remt, worden bij voorkeur gescreend op latente tuberculose-infectie, omdat een dergelijke behandeling het risico op (re)activatie van tuberculose vergroot.

In deze setting is elke infectie in het verleden die niet volledig is uitgeroeid van belang, maar het risico op reactivatie hangt af van de aard van de immuunsuppressieve behandeling. Methotrexaat in lage dosering voor reumatoïde artritis, een hoge dosis prednison gedurende langere periodes, anti-rejectietherapie bij orgaantransplantatie en behandeling met antagonisten van Tumor Necrosis Factor-alpha zijn in deze volgorde geassocieerd met toenemende risico's. Er bestaat echter geen veilig niveau van immuunsuppressie. Bij de zoektocht om te bepalen of er sprake is van een LTBI kunnen behalve de THT ook blootstelling in het verleden, eerder bekende THT-uitslagen, röntgenbevindingen of andere informatie gewicht in de schaal leggen ten gunste van latente tuberculose-infectie. De THT kan na decennia negatief zijn geworden ('waning'), dus als een infectie lang geleden mogelijk is kan een two-step THT informatief zijn.

Een belangrijk punt is dat er geen methode bestaat om de aan- of afwezigheid van levende bacteriën te bewijzen bij iemand die in het verleden is geïnfecteerd. In deze groepen met een hoog risico is daarom twijfel in hun nadeel, en dient elke bevinding die op vroegere tuberculose-infectie wijst serieus te worden genomen. Al met al hebben IGRA's in deze context een beperkte waarde. Terwijl een positieve IGRA-uitslag de keuze voor behandeling zal versterken, vormt een negatieve IGRA, naar de huidige stand van de kennis, geen bewijs voor de afwezigheid van levende bacteriën⁷¹.

Bij BCG-gevaccineerde personen rijst het dilemma dat de THT-uitslag foutpositief kan zijn, maar de IGRA ook foutnegatief. Een recente meta-analyse vond dat een THT-uitslag van ten minste 15 mm bij BCG-gevaccineerden hoogstwaarschijnlijk op tbc-infectie wijst⁷², en deze grens zou daarom kunnen worden gebruikt als een betrouwbare afkapwaarde om te beslissen tot behandeling in deze setting. Bij BCG-gevaccineerde personen met een THT-uitslag tussen 5 en 14 mm of tussen 10 en 14 mm in combinatie met een negatieve IGRA-uitslag is er geen zekere manier om te differentiëren tussen latente tuberculose-infectie en BCG-effect. Echter, het risico op mogelijke ernstige gevolgen van tbc-reactivatie in deze setting wegen zwaar terwijl behandeling van LTBI onder de juiste controles veilig kan gebeuren. Daarom moet een mogelijke LTBI ook bij BCG-gevaccineerden adequaat behandeld worden wanneer immuunsuppressie geïndiceerd is. Hier geldt: beter ten onrechte behandeld dan ten onrechte niet^{15, 73}.

Annex 4

Waarom bij een THT-reactie van 15 mm of meer een IGRA-test doen?

NB: kinderen onder de 5 jaar worden hier uitgezonderd in verband met de hoge positief voorspellende waarde (PVW) van de THT > 15 mm in deze leeftijdscategorie.

- In het kader van kosteneffectiviteitsoverwegingen is de toegevoegde waarde van het testen met IGRA boven een bepaald afkappunt van THT met een naar verwachting hoge voorspellende waarde van belang. De stelling dat een THT-respons van > 15 mm zonder meer een hoge positief voorspellende waarde heeft voor LTBI is echter discutabel.
- Bij een LTBI, aangetoond met een positieve THT uitslag, is er echter geen correlatie tussen de waarde van de THT-respons en de kans op ziekteprogressie op korte of langere termijn⁷⁴. Dit betekent dat bij gelijke kans op LTBI een THT-reactie van 20 mm geen andere consequenties heeft voor controle of behandeling dan een THT-reactie van 9 mm. De overweging om bij een THT-reactie > 15 mm geen IGRA aan te bevelen kan dus alleen zijn, dat bij die waarde de positief voorspellende waarde zo hoog is dat een IGRA-uitslag niets toevoegt c.q. niet kosteneffectief is.

Een analyse van THT-responsen in de Nederlandse volwassen populatie liet zien dat de positief voorspellende waarde bij een afkappunt van 15 mm meer dan 90% bedraagt bij infectieprevalenties van 10% of meer (het geldt niet voor de kinderen onder 5 jaar), maar dat deze bij lagere prevalenties snel daalt tot tussen de 40 en 70% bij een prevalentie van 1%⁴⁸. Bovendien wordt in de praktijk van het contactonderzoek de THT vaak na enkele weken herhaald. Doordat daarbij vrijwel nooit een initiële 2-stepsprocedure wordt gevolgd is de kans op boosting groot. Diverse onderzoeken in populaties met lage prevalenties van atypische infecties lieten zien dat onder niet met BCG gevaccineerde proefpersonen met een negatieve THT in 5-15% van de gevallen boosting optreedt⁷⁵⁻⁷⁸.

Bij personen met een normale immuniteit duidt een negatieve IGRA-uitslag (ongeacht de grootte van de THT) op een lage kans van ziekteontwikkeling; naar de huidige inzichten en beschikbare gegevens kan preventieve behandeling van de LTBI in deze situaties onnodig geacht worden, omdat de nadelen van behandelen dan niet opwegen tegen de zeer lage kans op voordeel. Meer prospectieve studies zullen uitwijzen of deze benadering ook veilig en kosteneffectief is.

Gebruik van IGRA op andere lichaamsvloeistoffen dan bloed

IGRA's zijn geregistreerd voor het onderkennen van latente tuberculose-infectie. Diverse studies laten zien dat IGRA's geen onderscheid kunnen maken tussen latente en actieve tuberculose. Deze studies zijn verricht op perifere bloed mononucleaire cellen. Inmiddels zijn er diverse publicaties over het gebruik van IGRA's op mononucleaire cellen uit andere lichaamsvloeistoffen of compartimenten dan bloed. In dit gedeelte van de richtlijn gaan wij in op de beschikbare gegevens over het gebruik van de commercieel verkrijgbare IGRA's (QFT-G, QFT-GIT [elisa-techniek] en T-SPOT.TB [elispot-techniek]) op mononucleaire cellen uit vloeistoffen en compartimenten anders dan bloed. Naast het verrichten van IGRA's is er ook literatuur over het direct bepalen van interferon-gamma concentraties of adenosine deaminase (ADA) in lichaamsvloeistoffen. *Deze literatuur valt echter buiten het bestek van deze richtlijn.*

Pulmonale tuberculose: Er zijn inmiddels twee grote studies⁷⁹⁻⁸⁰ die IGRA's hebben uitgevoerd op mononucleaire cellen verkregen middels bronchoalveolaire lavage. Een studie uit Zuid-Afrika⁷⁹ vergeleek o.a. QuantiFERON®-TB Gold In-Tube met T-SPOT.TB in een populatie met relatief veel HIV co-infectie. Beide testen lieten een hoog aantal indeterminates zien, van de evalueerbare resultaten lijkt de elispot-techniek gevoeliger dan de elisa, de sensitiviteit was respectievelijk 89% en 55%. In een grote Europese multicenter studie⁸⁰ wordt een gevoeligheid voor aantonen van actieve pulmonale tuberculose bereikt van 91% en een specificiteit van 80% in een sputum "smear" negatieve populatie. In een eerdere kleine studie⁸¹ was in een geselecteerde populatie een sensitiviteit en specificiteit van 100% bereikt.

Tuberculose van de gewrichten: Er is een case report⁸² beschikbaar over een patiënt met tuberculeuze artritis en het gebruik van IGRA op synoviale cellen. Bij deze patiënt werd een positieve IGRA gevonden.

Tuberculose van het zenuwstelsel: Er zijn meerdere case reports⁸³⁻⁸⁵ die patiënten beschrijven met meningitis tuberculosa. De vier patiënten die hier beschreven zijn hadden allen een positieve IGRA op cellen uit de liquor. Een Roemeense studie⁸⁶ met 50 patiënten met meningitis tuberculosa meldt dat IGRA's op cellen uit de liquor beter voorspellen dan directe kleuringen en kweken. Een studie met 37 patiënten uit Zuid-Korea⁸⁷ laat een sensitiviteit en specificiteit van 75% zien bij gebruik van cellen uit de liquor. Een andere studie⁸⁸ met 10 patiënten en zeven controlepersonen suggereert een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 100%.

Tuberculose van het pericard: Er zijn twee case reports⁸⁹⁻⁹⁰ die twee patiënten beschrijven met een positieve IGRA op cellen uit pericardvocht die daardoor de diagnose pericarditis tuberculosa relatief snel waarschijnlijk maakte.

Tuberculose van de pleuraholte: Lee⁹¹ laat in een studie met 19 pleuritis tuberculosa patiënten en 21 controlepatiënten zien dat IGRA's een gevoeligheid en specificiteit hebben van respectievelijk 94,7% en 85,7%. Losi⁹² had al eerder laten zien dat de gevoeligheid en specificiteit voor actieve pleurale tuberculose respectievelijk 95% en 76% zijn in een multicenter studie met 20 patiënten en 21 controles. Baba et al.⁹³ heeft in een populatie met veel HIV co-infectie laten zien dat IGRA op pleuravocht vaak leidt tot indeterminate uitslagen en de gevoeligheid was ook duidelijk lager dan in de eerdergenoemde studies. Zij concluderen dan ook dat een positieve uitslag kan helpen om de diagnose te stellen maar dat door het hoge aantal indeterminates de IGRA niet gebruikt zou moeten worden in HIV-endemische gebieden met weinig financiële middelen.

Abdominale tuberculose: Er zijn geen prospectieve studies die het gebruik van de commercieel verkrijgbare IGRA's hebben geëvalueerd, wel zijn er case reports met meerdere patiënten⁹⁴⁻⁹⁵ die suggereren dat commercieel verkrijgbare IGRA's op cellen uit abdominaal vocht kunnen bijdragen aan vroegtijdig stellen van de diagnose abdominale tuberculose.

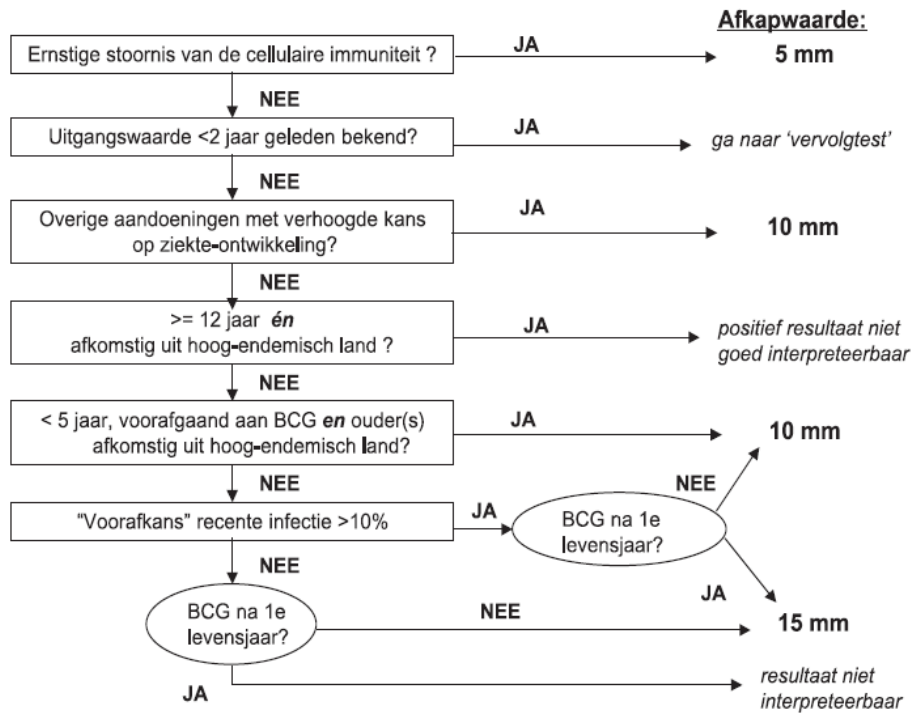
Het is van belang om zich te realiseren dat de sensitiviteit van alle genoemde studies de gevoeligheid voor het onderkennen van actieve tuberculose betreft. In Nederland wordt ongeveer 30 procent van de patiënten behandeld i.v.m. actieve tuberculose zonder dat er een positieve

kweek beschikbaar is. Het lijkt er dan ook op dat IGRA's op cellen uit lichaamsvloeistoffen anders dan bloed een zinvolle bijdrage aan de diagnostiek van actieve tuberculose zijn. In dit licht moet ook de matige specificiteit worden gezien. Aangezien het vaak moeilijk is om de diagnose actieve tuberculose definitief te stellen door positieve kweek of PCR zal bij het ontbreken van een definitieve diagnose de positieve IGRA vaak als foutpositief worden aangemerkt hetgeen de specificiteit beïnvloedt. Het gebruik van IGRA laat onverlet dat men moet proberen om een positieve kweek of PCR te verkrijgen.

Het is de ervaring van een van de commissieleden dat IGRA's op pleuravocht bij patiënten met latente tuberculose-infectie en maligne mesothelioom relatief vaak positief zijn. Mogelijk dat lekkage van bloedcellen naar de pleuraholte verantwoordelijk is voor deze foutpositieve uitslagen.

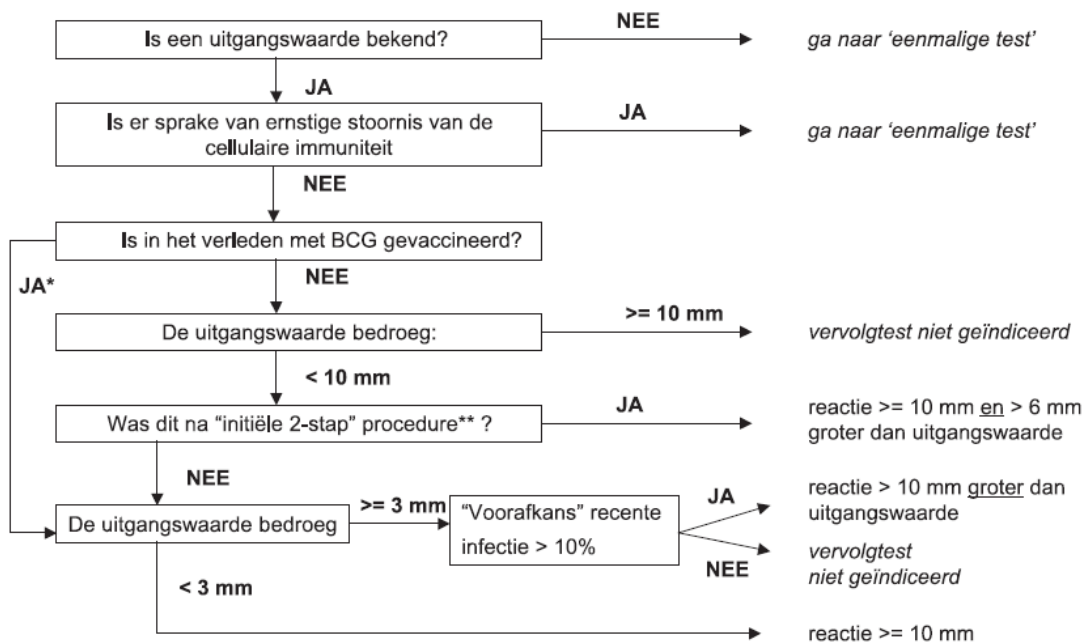
Uit de beschikbare gegevens kan worden afgeleid dat bij verdenking op tuberculeuze pleuritis een IGRA op cellen uit pleuravocht waardevol kan zijn. Ook bij patiënten met verdenking op longtuberculose waarbij directe sputumpreparaten negatief zijn, kan een IGRA op de bronchoalveolaire lavage-vloeistof een aanvulling bij de diagnostiek zijn.

Interpretatie van de tuberculine reactie: eenmalige test



Figuur 28. Interpretatie tuberculine huidtest: vervolgtest.

Interpretatie van de tuberculine reactie: vervolgtest



*uitsluitend bij contactonderzoek (niet bij screening) **tweede uitgangstest verricht tussen 1 en 3 weken na een eerste

Interpretatie van de tuberculinehuidtest bij de diagnostiek van LTBI (RPT 25.100)

De interpretatie van de tuberculinehuidtest is gecompliceerd en moet door een deskundige gebeuren. De arts tbc-bestrijding van de GGD is een deskundige. De schema's en toelichting zijn een leidraad voor de interpretatie van de tuberculinereactie. Het stroomschema is niet bedoeld voor de interpretatie van de testbevindingen bij individuele diagnostiek van tuberculose voor zover daarbij de tuberculinehuidtest is gebruikt. Ook de nadere diagnostiek van fibrotische restafwijkingen valt buiten het stroomschema; hier wordt een afkapwaarde van 5 mm geadviseerd.

(conform richtlijn ATS/CDC Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000;49 (No. RR-6) (www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906a1.htm)).

De interpretatie van de testuitslag hangt af van:

- a) Het bekend zijn van een uitgangswaarde.
- b) Het bestaan van ernstige stoornissen van de cellulaire immuniteit of andere aandoeningen met een verhoogde kans op ziekteontwikkeling.
- c) De voorafkans (*pre-test probability*) van recente infectie.
- d) De BCG-vaccinatiestatus.

Ad a) Het bekend zijn van een uitgangswaarde.

Een uitgangswaarde is gedefinieerd als de uitslag van een binnen de twee voorafgaande jaren verrichte tuberculinetest. Indien geen uitgangswaarde bekend is, is sprake van een eenmalige test. De interpretatie

komt neer op het vaststellen van een waarde welke verhoogd is ten opzichte van de verwachte waarde onder niet-geïnfekteerden in de populatie waaruit de geteste persoon afkomstig is. Indien een uitgangswaarde bekend is, is sprake van een vervolgtest. De interpretatie komt neer op het vaststellen van een testomslag of conversie. De minimale toename van de tuberculinereactie welke nog wordt beschouwd als conversie wordt mede bepaald door het mogelijk optreden van boosting. Boosting is onwaarschijnlijk als oorzaak van toename van de tuberculinereactie indien de reactie op de uitgangstest minder bedroeg dan 3 mm, of indien een "initiële 2-staps procedure" plaatsvond. Hierbij wordt 1 tot 3 weken na de eerste test een tweede verricht. De reactie op de tweede test wordt dan als uitgangswaarde beschouwd.

In de eerste ronde van een contactonderzoek in de 1e ring kan een waarde tussen >3 mm en <10 mm gevonden worden. Om hier (dus bij een hoge voorafkans op recente infectie) niet te hoeven besluiten dat een vervolgtest niet geïndiceerd is, zijn 3 alternatieven denkbaar:

1. Test alleen in de 2e ronde na het verstrijken van de incubatietijd voor het aantonen van een LTBI. De incubatietijd is verstreken 8 weken na het laatste contact met de besmettelijke patiënt. Volg stroomschema van de eenmalige test.
2. Volg de 'initiële 2-stap procedure', d.w.z. test in de 1e ronde na 1 week opnieuw (als tweede test van initiële 2-stap); als deze hertest ≥ 10 mm niet verder testen, als deze hertest <10mm -> zie verder stroomschema.
3. Test in de 1e en 2e ronde: indien de testuitslag in de 1e ronde kleiner is dan 10 mm en in de 2e ronde 10 mm groter dan die in de 1e ronde, dan is recente infectie waarschijnlijk.

Dit alternatief heeft een lagere positief voorspellende waarde, omdat hierbij de toename ook door boosting van een eerdere infectie met *Mycobacterium bovis* BCG of een niet-tuberculeuze mycobacterie kan worden veroorzaakt.

Ad b) Het bestaan van ernstige stoornissen van de cellulaire immuniteit of andere aandoeningen met een verhoogde kans op ziekteontwikkeling.

De kans op ontwikkeling van actieve tuberculose is verhoogd bij stoornissen van de cellulaire immuniteit, fibrotische restafwijkingen ten gevolge van eerder doorgemaakte tuberculose tenzij deze adequaat behandeld is, silicose, chronisch nierfalen/hemodialyse, insulineafhankelijke diabetes mellitus, leukemie, lymfoom, neoplasmata, ondervoeding door malabsorptie na gastrectomie of jejunoleale bypass. In geval van ernstige stoornissen van de cellulaire immuniteit is de kans op ziekteontwikkeling sterk verhoogd, en bestaat tevens een verhoogd risico op ernstige morbiditeit en mortaliteit indien de patiënt tuberculose ontwikkelt. Bij ernstige stoornissen van de cellulaire immuniteit kan sprake zijn van anergie, d.w.z. het afwezig zijn van

de tuberculinerespons op een infectie met *M. tuberculosis*. Dit vermindert de sensitiviteit van de test, maar niet de specificiteit.

Ad c) De voorafkans (pre-test probability) van recente infectie.

Dit is de kans dat de geteste persoon binnen de twee voorafgaande jaren is geïnfecteerd. Deze kans komt overeen met de verwachte prevalentie van recente infecties in de testpopulatie, d.w.z. de populatie waar de te testen persoon toe behoort. Een hoge voorafkans is op praktische doch arbitraire gronden gedefinieerd als ten minste 10%. Zie ook figuur 29.

Ad d) De BCG-vaccinatiestatus.

Indien alleen in het eerste levensjaar is gevaccineerd, is na het eerste levensjaar en bij hanteren van de aanbevolen afkapwaarden het effect hiervan op de tuberculine reactie verwaarloosbaar. Wel kan bij vervolgtesten het boostingfenomeen optreden. Indien uitsluitend of tevens na het eerste levensjaar is gevaccineerd, neemt het effect hiervan op de tuberculine reactie mettertijd af. Bij een afkapwaarde van 10 mm zal evenwel 10 tot 25% een blijvend positieve tuberculinetest houden. Daarnaast kan bij vervolgtesten het boostingfenomeen optreden.

Figuur 29. Tabel. Kans op aanwezigheid van recente infectie ("voorafkans")

Hoog ($\geq 10\%$): <ul style="list-style-type: none">• nauwe en langdurige, gedocumenteerde* contacten met infectieuze indexpatiënten (1e ring);• nauwe of langdurige, gedocumenteerde* contacten van infectieuze indexpatiënten, indien onderzoek in een eerdere ring een hoge mate van besmettelijkheid heeft aangetoond (2e ring, hoge infectiedruk);• gezondheidswerkers en laboratoriumpersoneel met grote kans op onopgemerkte blootstelling aan infectieuze patiënten, inclusief gezondheidswerkers in hoge-incidentielanden.
Laag ($< 10\%$): Dit geldt voor alle andere gevallen, waaronder: <ul style="list-style-type: none">• nauwe of langdurige, gedocumenteerde* contacten van infectieuze indexpatiënten, indien onderzoek in de eerdere ringen <i>geen</i> hoge mate van besmettelijkheid heeft aangetoond (2e ring, lage infectiedruk);• minder nauwe en minder langdurige, vaak <i>niet</i>-gedocumenteerde* contacten van infectieuze indexpatiënten (3e ring);• overige gezondheidswerkers;• werkers in asielzoekerscentra, gevangenis, verslavingszorg bij periodiek onderzoek;• reizigers na bezoek aan hoge-incidentielanden, uitgezonderd gezondheidswerkers;• aanstellingsonderzoek;• test voorafgaand aan BCG-vaccinatie;• uitgangstest bij aanvang vervolgscreening (gezondheidswerkers, reizigers).

*) Gedocumenteerd contact = de patiënt kan aangeven waar en wanneer hij het contact heeft ontmoet of het contact kan aangeven waar en wanneer hij de indexpatiënt heeft ontmoet.

Figuur 30. Tabel. Omstandigheden of aandoeningen met verhoogde kans op ziekteontwikkeling

1. Ernstige stoornissen van de cellulaire immuniteit: <ul style="list-style-type: none">• hiv-infectie (CD4-aantal $< 500 \text{ mm}^3$),• antirejectietherapie na transplantatie,• behandeling met hoge doses corticosteroiden ($> 15 \text{ mg/dag}$ prednison gedurende tenminste 4 weken),• behandeling met immuunmodulerende medicatie zoals anti-TNFα middelen.
2. Overige aandoeningen met verhoogde kans op ziekteontwikkeling: <ul style="list-style-type: none">• silicose,• chronisch nierfalen/hemodialyse,• insulineafhankelijke diabetes mellitus,• leukemie, lymfoom,• neoplasmata,• ondervoeding door malabsorptie na gastrectomie of jejunioleale bypass.

Interpretatie van de tuberculinehuidtest bij (verdenking op) actieve tuberculose.

De tuberculinehuidtest kan een hulpmiddel zijn bij de diagnostiek van (het vermoeden van) actieve tuberculose. Het hanteren van de juiste indicatie is daarbij vanzelfsprekend van groot belang. Een en ander is hierboven beschreven. Bij de interpretatie moet rekening gehouden worden dat bij 20-30% van de volwassenen met actieve tuberculose de tuberculinehuidtest foutnegatief is. Ook bij de groep immuungecompromitteerden komt een foutnegatieve test voor. Bij personen uit hoogprevalente landen kan een tuberculinereactie foutpositief zijn door een eerdere BCG-vaccinatie of kan sprake zijn van een LTBI, zonder actieve tuberculose. Behandeling van de LTBI kan dan overwogen worden.

Bij immuungecompromitteerden zijn twee zaken van belang:

1. Naarmate er meer immunosuppressie is, treden meer foutnegatieve reacties op, en dus sluit een negatieve reactie latente of actieve tuberculose niet uit. Om de kans op een foutnegatieve reactie te beperken hanteert men een lager afkappunt waarbij de test positief is.
2. Bij een positieve reactie en een patiënt die niet eerder behandeld is voor tuberculose, moet men sterk overwegen met tuberculostatica te starten, tenzij er contra-indicaties bestaan. De reden hiervoor is dat er waarschijnlijk een latente tuberculose bestaat met een zeer grote kans op ontwikkeling van actieve tuberculose.

Er zijn diverse afkappunten van de tuberculinehuidtest. Voor de klinisch werkzame arts zijn de afkappunten 5 mm en 10 mm van belang. Een tuberculinehuidtest is positief indien de induratie gelijk is aan of groter dan 5 mm bij patiënten met een ernstige stoornis van de cellulaire immuniteit. Het gaat dan om patiënten die in de tabel in figuur 30 genoemd zijn onder 1. Een tuberculinehuidtest is positief indien de induratie gelijk is aan of groter dan 10 mm bij patiënten met een aandoening waarbij een tbc-infectie een grote kans heeft tot tbc-ziekte te ontwikkelen. Het gaat om patiënten met aandoeningen genoemd in de tabel in figuur 30 onder 2. Bij de meeste overige patiënten geldt een afkappunt van 15 mm, maar individuele omstandigheden moeten bij de interpretatie betrokken worden. Het gaat dan om de leeftijd en een eventuele eerdere uitslag van een tuberculinehuidtest.

Annex 7

Relevante links:

<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Tuberculosis/GeneralInformation/tb15IGRAprofessional/>

http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1204186167718 (draft)

<http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/IGRA.htm>

<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/10vol36/acs-5/index-eng.php>

<http://www.tstin3d.com/> (Online TST/QFT Interpreter)

www.cellestis.com

www.oxfordimmunotec.com

Literatuur

1. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000 Sep 23;356(9235):1099-104.
2. Arend SM, van Meijgaarden KE, de Boer K, de Palou EC, van Soolingen D, Ottenhoff TH, et al. Tuberculin skin testing and in vitro T cell responses to ESAT-6 and culture filtrate protein 10 after infection with *Mycobacterium marinum* or *M. kansasii*. *J Infect Dis*. 2002 Dec 15;186(12):1797-807.
3. Harboe M, Oettinger T, Wiker HG, Rosenkrands I, Andersen P. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun*. 1996 Jan;64(1):16-22.
4. van der Werf MJ, van Leth F. Latent tuberculosis infection and interferon-gamma release assays: what new knowledge did we gain through the Journal in 2009? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Dec;14(12):1525-9.
5. Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006 May;6(3):413-22.
6. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 2003 Jan 31;52(RR-2):15-8.
7. Cellistis. Quantiferon TB Gold. Frequently asked questions. Health professionals.:7.
8. Cellistis. Clinicians Guide to QuantiFERON®-TB Gold. 2005:1.
9. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Mar 15;175(6):618-27.
10. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011 Jan;37(1):88-99.
11. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011 Jan;37(1):100-11.
12. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest*. 2009 Apr;137(4):952-68.
13. Dewan PK, Grinsdale J, Kawamura LM. Low sensitivity of a whole-blood interferon-gamma release assay for detection of active tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 1;44(1):69-73.
14. Pai M, Menzies D. Interferon-gamma release assays: what is their role in the diagnosis of active tuberculosis? *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 1;44(1):74-7.
15. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 5;149(3):177-84.
16. Leyten EM, Prins C, Bossink AW, Thijsen S, Ottenhoff TH, van Dissel JT, et al. Effect of tuberculin skin testing on a *Mycobacterium tuberculosis*-specific interferon-gamma assay. *Eur Respir J*. 2007 Jun;29(6):1212-6.
17. Dheda K, Chang JS, Kim LU, Huggett JF, Johnson MA, Zumla A, et al. Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2005 Jun;5(6):324-5; author reply 5-7.
18. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, Wilkinson KA, Whelan A, Deeks JJ, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet*. 2001 Jun 23;357(9273):2017-21.
19. Lalvani A, Richeldi L, Kunst H. Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2005 Jun;5(6):322-4; author reply 5-7.
20. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Bishai WR, et al. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Jama*. 2001 Oct 10;286(14):1740-7.
21. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jul 1;170(1):59-64.
22. Whalen CC. Diagnosis of latent tuberculosis infection: measure for measure. *Jama*. 2005 Jun 8;293(22):2785-7.
23. Arend SM. De waarde van interferon-γ-testen bij de diagnostiek van infectie met *Mycobacterium tuberculosis*. *Tijdschrift voor infectieziekten* 2008;3(5).
24. Davidow AL. Interferon-gamma release assay test characteristics depend upon the prevalence of active tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 Nov;13(11):1411-5.

25. van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jul 1;180(1):49-58.
26. van Zyl-Smit RN, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon-gamma assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PLoS One.* 2009;4(12):e8517.
27. Lee SH, Lew WJ, Kim HJ, Lee HK, Lee YM, Cho CH, et al. Serial interferon-gamma release assays after rifampicin prophylaxis in a tuberculosis outbreak. *Respir Med.* Mar;104(3):448-53.
28. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Dheda K, et al. Persistently elevated T cell interferon-gamma responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report. *J Occup Med Toxicol.* 2006;1:7.
29. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, Narang P, Kalantri S, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Aug 1;174(3):349-55.
30. Pai M, Joshi R, Dogra S, Zwerling AA, Gajalakshmi D, Goswami K, et al. T-cell assay conversions and reversions among household contacts of tuberculosis patients in rural India. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 Jan;13(1):84-92.
31. Franken WP, Arend SM, Thijsen SF, Bouwman JJ, Koster BF, van Dissel JT, et al. Interferon-gamma release assays during follow-up of tuberculin skin test-positive contacts. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Nov;12(11):1286-94.
32. Goletti D, Parracino MP, Butera O, Bizzoni F, Casetti R, Dainotto D, et al. Isoniazid prophylaxis differently modulates T-cell responses to RD1-epitopes in contacts recently exposed to *Mycobacterium tuberculosis*: a pilot study. *Respir Res.* 2007;8:5.
33. Hill PC, Brookes RH, Fox A, Jackson-Sillah D, Jeffries DJ, Lugos MD, et al. Longitudinal assessment of an ELISPOT test for *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS Med.* 2007 Jun;4(6):e192.
34. Baker CA, Thomas W, Stauffer WM, Peterson PK, Tsukayama DT. Serial testing of refugees for latent tuberculosis using the QuantiFERON-gold in-tube: effects of an antecedent tuberculin skin test. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 Apr;80(4):628-33.
35. Chee CB, KhinMar KW, Gan SH, Barkham TM, Pushparani M, Wang YT. Latent tuberculosis infection treatment and T-cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 1;175(3):282-7.
36. Yoshiyama T, Harada N, Higuchi K, Nakajima Y, Ogata H. Estimation of incidence of tuberculosis infection in health-care workers using repeated interferon-gamma assays. *Epidemiol Infect.* 2009 Dec;137(12):1691-8.
37. Chee CB, Lim LK, Barkham TM, Koh DR, Lam SO, Shen L, et al. Use of a T cell interferon-gamma release assay to evaluate tuberculosis risk in newly qualified physicians in Singapore healthcare institutions. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Sep;30(9):870-5.
38. Wilkinson KA, Kon OM, Newton SM, Meintjes G, Davidson RN, Pasvol G, et al. Effect of treatment of latent tuberculosis infection on the T cell response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens. *J Infect Dis.* 2006 Feb 1;193(3):354-9.
39. Aichelburg MC, Rieger A, Breiteneker F, Pfistershammer K, Tittes J, Eltz S, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2009 Apr 1;48(7):954-62.
40. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 May 15;177(10):1164-70.
41. Higuchi K, Kondo S, Wada M, Hayashi S, Ootsuka G, Sakamoto N, et al. Contact investigation in a primary school using a whole blood interferon-gamma assay. *J Infect.* 2009 May;58(5):352-7.
42. Bakir M, Dosanjh DP, Deeks JJ, Soysal A, Millington KA, Efe S, et al. Use of T cell-based diagnosis of tuberculosis infection to optimize interpretation of tuberculin skin testing for child tuberculosis contacts. *Clin Infect Dis.* 2009 Feb 1;48(3):302-12.
43. Kik SV. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test to determine latent TB infection in immigrant contacts. Amsterdam: University of Amsterdam; 2009.
44. Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J.* 2006 Jul;28(1):45-50.
45. Diel R, Nienhaus A, Lange C, Schaberg T. Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J.* 2006 Jul;28(1):35-44.

46. Oxlade O, Schwartzman K, Menzies D. Interferon-gamma release assays and TB screening in high-income countries: a cost-effectiveness analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007 Jan;11(1):16-26.
47. Diel R, Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay testing for the treatment of latent tuberculosis. *Eur Respir J.* 2007 Aug;30(2):321-32.
48. Berkel GM, Cobelens FG, de Vries G, Draayer-Jansen IW, Borgdorff MW. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 Mar;9(3):310-6.
49. Diel R, Schaberg T, Loddenkemper R, Welte T, Nienhaus A. Enhanced cost-benefit analysis of strategies for LTBI screening and INH chemoprevention in Germany. *Respir Med.* 2009 Dec;103(12):1838-53.
50. Pooran A, Booth H, Miller RF, Scott G, Badri M, Huggett JF, et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulm Med.*10:7.
51. Hardy AB, Varma R, Collyns T, Moffitt SJ, Mullarkey C, Watson JP. Cost-effectiveness of the NICE guidelines for screening for latent tuberculosis infection: the QuantiFERON-TB Gold IGRA alone is more cost-effective for immigrants from high burden countries. *Thorax.* Feb;65(2):178-80.
52. Tuberculosefonds K. Richtlijn Behandeling Latente Tuberculose Infectie. Den Haag; 2007.
53. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J.* 2010 Oct;36(4):925-49.
54. Fitzgerald D, editor. *Mycobacterium tuberculosis.* Philadelphia Elsevier Inc; 2005.
55. Marais BJ, Graham SM, Cotton MF, Beyers N. Diagnostic and management challenges for childhood tuberculosis in the era of HIV. *J Infect Dis.* 2007 Aug 15;196 Suppl 1:S76-85.
56. NICE. TUBERCULOSIS. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Guideline.; 2006.
57. Bamford AR, Crook AM, Clark JE, Nademi Z, Dixon G, Paton JY, et al. Comparison of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: a paediatric TB network study. *Arch Dis Child.* Mar;95(3):180-6.
58. Lucas M, Nicol P, McKinnon E, Whidborne R, Lucas A, Thambiran A, et al. A prospective large-scale study of methods for the detection of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in refugee children. *Thorax.* 2010 May;65(5):442-8.
59. Ribeiro S, Dooley K, Hackman J, Loreda C, Efron A, Chaisson RE, et al. T-SPOT.TB responses during treatment of pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2009;9:23.
60. Sauzullo I, Mengoni F, Lichtner M, Massetti AP, Rossi R, Iannetta M, et al. In vivo and in vitro effects of antituberculosis treatment on mycobacterial interferon-gamma T cell response. *PLoS One.* 2009;4(4):e5187.
61. Katiyar SK, Sampath A, Bihari S, Mamtani M, Kulkarni H. Use of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test to monitor treatment efficacy in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008 Oct;12(10):1146-52.
62. Kobashi Y, Mouri K, Yagi S, Obase Y, Miyashita N, Oka M. Transitional changes in T-cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens during treatment. *J Infect.* 2009 Mar;58(3):197-204.
63. Kobashi Y, Sugi T, Mouri K, Obase Y, Miyashita N, Oka M. Indeterminate results of QuantiFERON TB-2G test performed in routine clinical practice. *Eur Respir J.* 2009 Apr;33(4):812-5.
64. Pathan AA, Wilkinson KA, Klenerman P, McShane H, Davidson RN, Pasvol G, et al. Direct ex vivo analysis of antigen-specific IFN-gamma-secreting CD4 T cells in *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals: associations with clinical disease state and effect of treatment. *J Immunol.* 2001 Nov 1;167(9):5217-25.
65. Aiken AM, Hill PC, Fox A, McAdam KP, Jackson-Sillah D, Lugos MD, et al. Reversion of the ELISPOT test after treatment in Gambian tuberculosis cases. *BMC Infect Dis.* 2006;6:66.
66. Veerapathran A, Joshi R, Goswami K, Dogra S, Moodie EE, Reddy MV, et al. T-cell assays for tuberculosis infection: deriving cut-offs for conversions using reproducibility data. *PLoS One.* 2008;3(3):e1850.
67. Pollock NR, Campos-Neto A, Kashino S, Napolitano D, Behar SM, Shin D, et al. Discordant QuantiFERON-TB Gold test results among US healthcare workers with increased risk of latent tuberculosis infection: a problem or solution? *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Sep;29(9):878-86.

68. Detjen AK, Loebenberg L, Grewal HM, Stanley K, Gutschmidt A, Kruger C, et al. Short-term reproducibility of a commercial interferon gamma release assay. *Clin Vaccine Immunol*. 2009 Aug;16(8):1170-5.
69. Mulder B. Kwantitatieve IGRA-uitslagen in de diagnostiek van latente tuberculose. *LabInf@ct*. 2010.
70. Arend SM, Breedveld FC, van Dissel JT. TNF-alpha blockade and tuberculosis: better look before you leap. *Neth J Med*. 2003 Apr;61(4):111-9.
71. Codeluppi M, Cocchi S, Guaraldi G, Di Benedetto F, De Ruvo N, Meacci M, et al. Posttransplant Mycobacterium tuberculosis disease following liver transplantation and the need for cautious evaluation of Quantiferon TB GOLD results in the transplant setting: a case report. *Transplant Proc*. 2006 May;38(4):1083-5.
72. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002 Sep;57(9):804-9.
73. Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays. *J Infect Chemother*. 2009 Jun;15(3):143-55.
74. Al Zahrani K, Al Jahdali H, Menzies D. Does size matter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1419-22.
75. Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE, Jr., Farer LS. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis*. 1979 Apr;119(4):587-97.
76. Schwartzman K, Loo V, Pasztor J, Menzies D. Tuberculosis infection among health care workers in Montreal. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Oct;154(4 Pt 1):1006-12.
77. Moreno S, Blazquez R, Novoa A, Carpena I, Menasalvas A, Ramirez C, et al. The effect of BCG vaccination on tuberculin reactivity and the booster effect among hospital employees. *Arch Intern Med*. 2001 Jul 23;161(14):1760-5.
78. Menzies R, Vissandjee B, Rocher I, St Germain Y. The booster effect in two-step tuberculin testing among young adults in Montreal. *Ann Intern Med*. 1994 Feb 1;120(3):190-8.
79. Dheda K, van Zyl-Smit RN, Meldau R, Meldau S, Symons G, Khalfey H, et al. Quantitative lung T cell responses aid the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2009 Oct;64(10):847-53.
80. Jafari C, Thijsen S, Sotgiu G, Goletti D, Benitez JA, Losi M, et al. Bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot for a rapid diagnosis of tuberculosis: a Tuberculosis Network European Trialsgroup study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Oct 1;180(7):666-73.
81. Jafari C, Ernst M, Kalsdorf B, Greinert U, Diel R, Kirsten D, et al. Rapid diagnosis of smear-negative tuberculosis by bronchoalveolar lavage enzyme-linked immunospot. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 1;174(9):1048-54.
82. Valleala H, Tuuminen T, Repo H, Eklund KK, Leirisalo-Repo M. A case of Poncet disease diagnosed with interferon-gamma-release assays. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Nov;5(11):643-7.
83. Uchibori A, Miyazaki T, Ariga H, Chiba A. [Interferon-gamma release assay in cerebrospinal fluid of a patient with tuberculous meningitis: a case report]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2009 Jul;49(7):428-31.
84. Iguchi M, Maruyama K, Tsutsumi Y, Uchiyama S, Iwata M. [QuantIFERON: an early diagnostic tool for cerebral tuberculosis]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2008 Apr;48(4):259-62.
85. Kusters K, Nau R, Bossink A, Greiffendorf I, Jentsch M, Ernst M, et al. Rapid diagnosis of CNS tuberculosis by a T-cell interferon-gamma release assay on cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Infection*. 2008 Dec;36(6):597-600.
86. Luca MC, Petrovici CM, Vata A, Dorobat C, Nastase E, Luca V, et al. [Gamma interferon testing in blood and cerebrospinal fluid--rapid method for the diagnosis of tuberculous meningitis]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2008 Jan-Mar;112(1):108-10.
87. Kim SH, Chu K, Choi SJ, Song KH, Kim HB, Kim NJ, et al. Diagnosis of central nervous system tuberculosis by T-cell-based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Clin Vaccine Immunol*. 2008 Sep;15(9):1356-62.
88. Thomas MM, Hinks TS, Raghuraman S, Ramalingam N, Ernst M, Nau R, et al. Rapid diagnosis of Mycobacterium tuberculosis meningitis by enumeration of cerebrospinal fluid antigen-specific T-cells. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Jun;12(6):651-7.
89. Kobashi Y, Abe M, Mouri K, Obase Y, Miyashita N, Oka M. Rapid diagnosis of tuberculous pericarditis by ELISPOT assay. *Scand J Infect Dis*. Mar 22.
90. Biglino A, Crivelli P, Concialdi E, Bolla C, Montrucchio G. Clinical usefulness of ELISPOT assay on pericardial fluid in a case of suspected tuberculous pericarditis. *Infection*. 2008 Dec;36(6):601-4.

91. Lee LN, Chou CH, Wang JY, Hsu HL, Tsai TH, Jan IS, et al. Enzyme-linked immunospot assay for interferon-gamma in the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Feb;15(2):173-9.
92. Losi M, Bossink A, Codecasa L, Jafari C, Ernst M, Thijsen S, et al. Use of a T-cell interferon-gamma release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Eur Respir J.* 2007 Dec;30(6):1173-9.
93. Baba K, Sornes S, Hoosen AA, Lekabe JM, Mpe MJ, Langeland N, et al. Evaluation of immune responses in HIV infected patients with pleural tuberculosis by the QuantiFERON TB-Gold interferon-gamma assay. *BMC Infect Dis.* 2008;8:35.
94. Lorenz R, Wurl P, Haerter G, Cammerer G, Barth T, Hausladen S, et al. Interferon-gamma release assay in the ascites: Early hint for diagnosis of abdominal tuberculosis. *Infection.* Feb;38(1):69-72.
95. Tinelli A, Malvasi A, Vergara D, Martignago R, Nicolardi G, Tinelli R, et al. Abdominopelvic tuberculosis in gynaecology: laparoscopic and new laboratory findings. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008 Feb;48(1):90-5.