



*De detectie van nieuwe Mycobacterium tuberculosis infecties. Tijd voor een meer genuanceerde interpretatie van Quantiferon conversies.*

*Simplistische definities van IGRA-conversies zijn niet langer verdedigbaar in het licht van de huidige evidentie.*

Artikel uit VRGT Nieuwsbrief  
Overname toegestaan mits uitdrukkelijke bronvermelding

Brussel, oktober 2017

## Voor u gelezen:

Banaei N, Pai M. “*Detecting New Mycobacterium tuberculosis Infection Time for a More Nuanced Interpretation of QuantiFERON Conversions*”

Am J Resp Crit Care Med 2017 Vol 196 nr 5; 546-47

IGRA-testen (interferon-gamma release assays) zijn bloedtesten die al geruime tijd gekend zijn als mogelijk alternatief voor tuberculinehuidtesten (THT). Bij deze testen wordt de concentratie aan interferon-gamma (IFN-g) in het bloed vastgesteld en als die hoger ligt dan 0,35 IU/ml wordt de test als positief beschouwd.

IFN-g wordt aangemaakt door T-lymfocyten. Naast de regulatie van immuunprocessen door stimulatie of inhibitie van de secretie van bepaalde stoffen, activeren ze eveneens de macrofagen. Bij een IGRA-test wordt het bloed van de patiënt gestimuleerd met proteïnen die specifiek zijn aan *M. tuberculosis* maar die niet aanwezig zijn in de stammen gebruikt voor het BCG vaccin noch in de meeste niet-tuberculeuze mycobacteriën (wel aanwezig in *M. kansasii*, *M. szulgai* en *M. marinum*). Personen geïnfecteerd met *M. tuberculosis* hebben lymfocyten in het bloed die de antigenen zullen herkennen en daardoor IFN-g zullen secreteren. De detectie en kwantificering van de hoeveelheid vrijgegeven IFN-g door een ELISA vormt de basis van deze testen.<sup>1</sup>

In de Verenigde Staten vervingen de IGRA's al snel de THT voor het arbeidsgeneeskundig testen van werknemers met een licht verhoogd risico op tuberculose. Men geloofde dat het gebruik van IGRA's logistiek gemakkelijker was en dat de test leidde tot betrouwbaardere, specifiekere en zelfs sensitievere resultaten. Al snel werd men echter geconfronteerd met een véél groter dan verwachte proportie aan virages (converters) bij laag-risico gezondheidswerkers, in vergelijking met de historische THT-resultaten.

Een hele reeks mogelijke bronnen van foutieve resultaten van de IGRA's tonen aan dat de dagelijkse realiteit complexer is dan de publiciteit laat vermoeden.

Bronnen van variabiliteit van testresultaten:

- Fabricatie: tussen-lot variabiliteit
- Tijdstip bloedname
- Huidontsmetting
- Traumatische bloedname
- Schudden bloedbuisjes
- T-cel en Antigen-Presenterende Cel telling
- Transport temperatuur
- Incubatie vertraging
- Plasma separatie vertraging
- Bewaring (plasma, PBMC)
- Imprecisies bij het analyseren door de machine (between operator, between run, between laboratory, automatisering...)
- Schrijffouten, printfouten
- Boosting door THT
- Modulatie door pathogeen geassocieerde moleculaire patronen

<sup>1</sup> Litzroth A, Arrazola de Oñate W, Forier A. Literatuuronderzoek betreffende het gebruik van interferon-gamma release assays IGRA's voor de detectie van latente tuberculose infectie (LTBI) bij contactpersonen en mogelijke implicaties voor contactonderzoek in Vlaanderen. WIV-ISP Infectieziekten in de algemene bevolking | december 2010 | Brussel, België. <http://www.vrgt.be/uploads/documentenbank/258e2fead5aaa8decf11b926291e29d8.pdf>

In België hebben we de overstap van de THT naar de IGRA voor arbeidsgeneeskundige screening niet gemaakt. In die context blijft de THT initieel de meest aanbevolen test. Verschillende studies tonen meer en meer aan dat er zich vreemde conversies en reversies bij de IGRA-resultaten voordoen bij serieel testen (het opeenvolgend meermaals testen van dezelfde persoon). Eenzelfde persoon test eerst negatief, test vervolgens positief en test later opnieuw negatief. Wat precies de klinische relevantie is van dit patroon is tot op heden niet geweten. De onzekerheid komt voort uit de observatie dat de meerderheid van de conversies zullen negatiever (reverteren) bij herhaald testen, en de observatie dat de meeste conversies een relatief lage concentratie aan IFN-g hadden, grenzend aan de cutoff van 0.35 IU/ml.

Professor Madhukar Pai bestudeert al van in het begin de IGRA-testen. Hij stelt in dit artikel dat de meeste mensen die serieel met IGRA's getest worden, kunnen worden ingedeeld in drie grote groepen, naar gelang hun concentratie aan IFN-g:

- Mensen die zeker niet vireerden/converteerden : resultaat  $< 0.2$  IU/ml zowel op dag 0 (test 1) als op dag 360 (test 2);
- Mensen die wel vireerden/converteerden: een stijging van  $< 0.2$  IU/ml op dag 0 tot  $> 0.7$  IU/ml op dag 360;
- Onzeker :  $< 0.35$  IU/ml op dag 0 en  $> 0.35$  IU/ml op dag 360 met tenminste 1 resultaat binnen de interval 0.2–0.7 IU/ml.

Een nieuwe klinische studie toont aan dat bij de tweede groep (de met zekerheid positieven/geconverteerden) wél een significant verhoogde TB-incidentie gezien wordt, in vergelijking met groep 1, de 'zeker niet-geconverteerden'. Personen uit de groep "onzeker" hebben geen significant verhoogd risico op actieve TB.

Sommigen van deze "onzekeren" hebben dus een valse conversie terwijl anderen wel een échte latente infectie zullen hebben. Uit andere studies leerden we al dat hoe hoger de IGRA-respons (in IU/ml) hoe stabiel het resultaat en hoe hoger het risico op ontwikkeling van actieve TB.

De prognose voor personen met een resultaat in de "onzekere" zone of met onstabiele conversies is niet gekend (dus weten we ook niet goed aan wie wel en aan wie niet preventieve therapie aan te raden).

Concluderend stelt Pai dat - gezien de uitgebreide evidentie - we moeten pleiten voor een meer genuanceerde interpretatie van de IGRA-testresultaten, zeker bij het serieel arbeidsgeneeskundig testen van laag-risico werknemers. Simplistische definities van IGRA-conversies, zoals een wijziging van 'negatief' naar 'positief', zijn niet langer verdedigbaar in het licht van de huidige evidentie. Er moet steeds met de absolute waarden gewerkt worden, dus de concentratie IFN-g (zoals wij ook de millimeters bij een THT noteren, en niet gewoon + of -).

Systematische bronnen van variabiliteit van de IGRA-test moeten zoveel mogelijk vermeden worden.

Pai observeert ook dat de ene fabrikant (T-spot TB) in zijn richtlijnen wel een "grijze zone" bepaalt waarbinnen de resultaten met voorzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden. De andere fabrikant, Qiagen (van de Quantiferon test) doet dit echter nog steeds niet. Hij roept hen op om dit ook dringend aan te geven.

Als laatste raadt Pai aan om de seriële testing van laag-risico personen met IGRA te vermijden. Als dit toch om één of andere reden nodig zou zijn (arbeidsgeneeskundig, administratief, legaal) dan is

een genuanceerde interpretatie van de testresultaten zeker nodig om de uitkomst te verbeteren en de kosten te reduceren.

De terughoudendheid van België over de snelle en volledige overschakeling van THT naar IGRA binnen de arbeidsgeneeskundige screening lijkt dus volledig terecht.

*dr Wouter Arrazola de Oñate*