

## Användningsområde

Bedömning av latent tuberkulos (TB).

## Provtagning

Inom Kalmar län beställs Quantiferon-TB Gold Plus (QFT) i Cosmic (under mappen luftvägar). För att adekvat bedömning skall kunna ske krävs anamnesuppgifter som indikation för provtagning och uppgifter om eventuell tidigare TB-exponering.



**TB Antigen 1 (grön),  
TB Antigen 2 (gul),  
Nil (grå) och  
Mitogen (lila) rör, 1 ml.**

*Rekvireras från:*  
Klinisk mikrobiologi  
Länssjukhuset  
391 85 Kalmar  
Telefon 0480-81441, ankn.  
81441

Venprovtagning utförs i 4 för analysen **speciella provtagningsrör** (grön, gul, grå och lila kork) som kan rekvireras från avdelningen för klinisk mikrobiologi, Kalmar. Rören fylls så exakt som möjligt till den svarta markeringen på sidan (1ml). Om provet tas av en ensam provtagare rekommenderas provtagning med venprovtagningsset (butterfly) och ett slaskrör bör tas innan provtagning för att tömma slangen på luft.

Omedelbart efter provtagning **skakas** rören för hand. Håll rören vertikalt med korken uppåt och skaka upp och ned tio gånger, i ca 5 sekunder (så att det skummar lite). Detta för att blod och TB-antigen/mitogen ska blandas ordentligt. Rören förvaras i rumstemperatur efter att blodprovet tagits. För ovana eller nya provtagare rekommenderas att man tittar igenom en kort provtagningsinstruktion (särskilt vad gäller skakning).

Länk: <http://tb.gnowee.net/videos/5>.

### ***Provtagning inom Kalmar län:***

Provet skickas i rumstemperatur *utan fördröjning* till laboratoriet. Provet skall således inte läggas i den vanliga provtagningsväskan där kylklamp finns. Använd rörpost (inom sjukhuset) eller separat vadderat kuvert med provhylsa som läggs överst i provtagningsväskan så långt från kylklampen som möjligt. Provet måste nå laboratoriet inom 16-18 h för att analyseras och kan endast tas emot måndag till torsdag fram till kl. 16.00

### ***Provtagning utanför Kalmar län:***

De fyra rören skakas på nytt kraftigt i 5 sekunder och inkuberas sedan upprätt i 37°C i 18h på plats till exempel efter överenskommelse med lokalt mikrobiologisk laboratorium. Proverna centrifugeras efter inkuberingen vid 3000 g i 15 minuter och skickas sedan i rumstemperatur till laboratoriet avdelningen för Klinisk Mikrobiologi, Länssjukhuset i Kalmar, 391 85 Kalmar. Provet måste nå laboratoriet påföljande vardag och kan således skickas endast måndag till torsdag. Provet är efter centrifugering hållbart i kylskåp flera veckor eller ett dygn i rumstemperatur.

**Analysen kommer från och med 2019 att kosta 625 SEK (inklusive rörkostnad) för externa kunder**

## **Svar och bedömning**

Analys sker minst två gånger per vecka.

Bedömning sker genom en tolkningsmall där positiv och negativ kontroll relateras till svaret mot TB-antigen-rör 1 och 2. Analysen svaras positiv, positivt gränsvärde, negativ, negativt gränsvärde eller ej bedömbär.

Ej bedömbär analys beror oftast på otillräcklig blandning vid provtagning eller transporttid till laboratoriet över 18 h men kan också förekomma vid immunsuppression hos patienten.

Gränsvärde för positivt test är 0.35 IU/ml. Vid resultat mellan 0.2-0.99 IU/ml (gränsvärdeszon) bör man noga väga ihop anamnes och status samt vid behov konsultera specialist inom området. Upp till 50% av resultat i området 0.2-0.99 IU/ml blir helt negativa vid omtest.

### ***Faktorer som påverkar svarets kvalitet***

1. Otillräcklig skakning är den vanligaste faktorn som påverkar svarets kvalitet negativt vilket ger hög risk för icke bedömbart resultat oberoende av immunstatus hos patienten.
2. Alltför kraftig skakning, avvikande blodvolym och långa transporttider i felaktig (låg temperatur) kan ge falskt för höga resultat i gränsvärdesregionen och därav rekommenderas då omtestning.
3. Om provtagning sker efter PPD-avläsning finns viss risk för svagt falsk positiv reaktivitet i Quantiferon-analysen upp till 2 månader, framförallt hos PPD-positiva individer.
4. Inkubationsstart skall inte ske senare än 18 h efter provtagning.

### ***TB Spot (analys utförs vid Smittskyddsinstitutet, Stockholm)***

Vid särskilda frågeställningar såsom misstanke om latent TB hos patienter med klar immunosuppression eller hos patienter med upprepat icke bedömbart resultat i Quantiferon-analysen trots tillräcklig skakning av provtagningsrör enligt ovan kan det vara aktuellt att komplettera med TB Spot (Oxford Immunotech). Analysprincipen är i stort sett densamma som för Quantiferon-testen men kan ha fördelar hos immunsupprimerade då en standardiserad mängd immunceller analyseras för gammainterferonsvar mot TB-antigen med en så kallad ELISpot-metodik.

Analysen utförs av Folkhälsomyndigheten (FoHM) och debiteras därifrån. Observera att särskilda rutiner gäller beträffande provtagning i förhållande till när analysen utförs vid FoHM då intakta immunceller är nödvändiga för bedömbart svar. Kontakt med FoHM bör därför tas inför provtagning av ovana provtagare.

## **Avgränsning/Bakgrund**

Tuberkulos (TB) orsakas av *Mycobacterium tuberculosis* och är en högaktuell sjukdom i och med en betydande global mortalitet och ökande multiresistens. I Sverige orsakar TB omkring 600-800 fall årligen och har varit i fokus på grund av utbrott i skolor och på daghem. Bedömning av latent TB kan vara komplicerad hos individer med höggradig exponering inklusive asylsökande från högendemiska länder samt inför ställningstagande till behandling med TNF-alfablockerande läkemedel.

Quantiferon-TB Gold Plus (QFT) är ett så kallat IGRA-test (Interferon Gamma Release Assay) och mäter halten av gammainterferon som mått på cellulär immunreaktion mot antigen hos *Mycobacterium tuberculosis* med en ELISA-baserad metod. Jämfört med det tidigare testet Quantiferon-TB Gold innehåller den nya versionen två antigenrör varav det ena innehåller CFP-10 och ESAT-6 (men inte TB7.7 som också fanns med i den äldre versionen) och de andra en okänd antigenmix som skall stimulera CD8-celler och öka testets känslighet enligt tillverkaren. Testet är mer specifikt än PPD då det inte påverkas av tidigare BCG-vaccination och i mindre grad av tidigare exponering för miljömykobakterier. Nya data visar att QFN liksom PPD har förmåga att prediktera ökad risk hos exponerade patienter för att utveckla aktiv TB. QFT kan liksom PPD inte skilja mellan tidigare exponering och aktiv sjukdom.

---

## Referenser

1. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest* 2012; 142: 63-75.
2. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, Fielding K, Wilkinson RJ, Pai M. Predictive value of interferon-gamma release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases* 2012; 12: 45-55.11. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, Metcalfe JZ, Cattamanchi A, Dowdy DW, Dheda K, Banaei N. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clinical microbiology reviews* 2014; 27: 3-20.
3. Schablon A, Nienhaus A, Ringshausen FC, Preisser AM, Peters C. Occupational screening for tuberculosis and the use of a borderline zone for interpretation of the IGRA in German healthcare workers. *PLoS one* 2014; 9: e115322.
4. Simpson T, Fox J, Crouse K, Field K. Quantitative and qualitative QuantiFERON((R))-TB gold in-tube results among groups with varying risks of exposure to tuberculosis. *Heart & lung : the journal of critical care* 2012; 41: 553-561.
5. Tagmouti S, Slater M, Benedetti A, Kik SV, Banaei N, Cattamanchi A, Metcalfe J, Dowdy D, van Zyl Smit R, Dendukuri N, Pai M, Denkinger C. Reproducibility of interferon gamma (IFN-gamma) release Assays. A systematic review. *Annals of the American Thoracic Society* 2014; 11: 1267-1276.
6. Gamsky TE, Lum T, Hung-Fan M, Green JA. Cumulative False-Positive QuantiFERON-TB Interferon-gamma Release Assay Results. *Annals of the American Thoracic Society* 2016; 13: 660-665.
7. Getahun H, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 1179-1180. Lee SW, Oh DK, Lee SH, Kang HY, Lee CT, Yim JJ. Time interval to conversion of interferon-gamma release assay after exposure to tuberculosis. *The European respiratory journal* 2011; 37: 1447-1452.
8. Machingaidze S, Verver S, Mulenga H, Abrahams DA, Hatherill M, Hanekom W, Hussey GD, Mahomed H. Predictive value of recent QuantiFERON conversion for tuberculosis disease in adolescents. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012; 186: 1051-1056.
9. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *The European respiratory journal* 2009; 33: 956-973.
10. Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D, Castellotti PF, Codecasa LR, Cugnata F, Di Serio C, Ferrarese M, Goletti D, Lipman M, Rancoita PM, Russo G, Tadolini M, Vanino E, Cirillo DM. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *The European respiratory journal* 2016; 48: 1411-1419.
11. Hoffmann H, Avsar K, Gores R, Mavi SC, Hofmann-Thiel S. Equal sensitivity of the new generation QuantiFERON-TB Gold plus in direct comparison with the previous test version QuantiFERON-TB Gold IT. *Clinical microbiology and infection* 2016; 22: 701-703.
12. Yi L, Sasaki Y, Nagai H, Ishikawa S, Takamori M, Sakashita K, Saito T, Fukushima K, Igarashi Y, Aono A, Chikamatsu K, Yamada H, Takaki A, Mori T, Mitarai S. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in Japan. *Scientific reports* 2016; 6: 30617.