

# ΛΑΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΚΑΙ ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΟΣΟΔΙΑΓΝΩΣΗΣ (IGRAs)

**ΣΙΜΟΝΑ ΚΑΡΑΜΠΕΛΑ**

**ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ – ΕΘΝΙΚΟ  
ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΩΝ  
ΓΝΝΘΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»**

# Φυματίωση κυτταρική ανοσία

## Αλληλεπίδραση

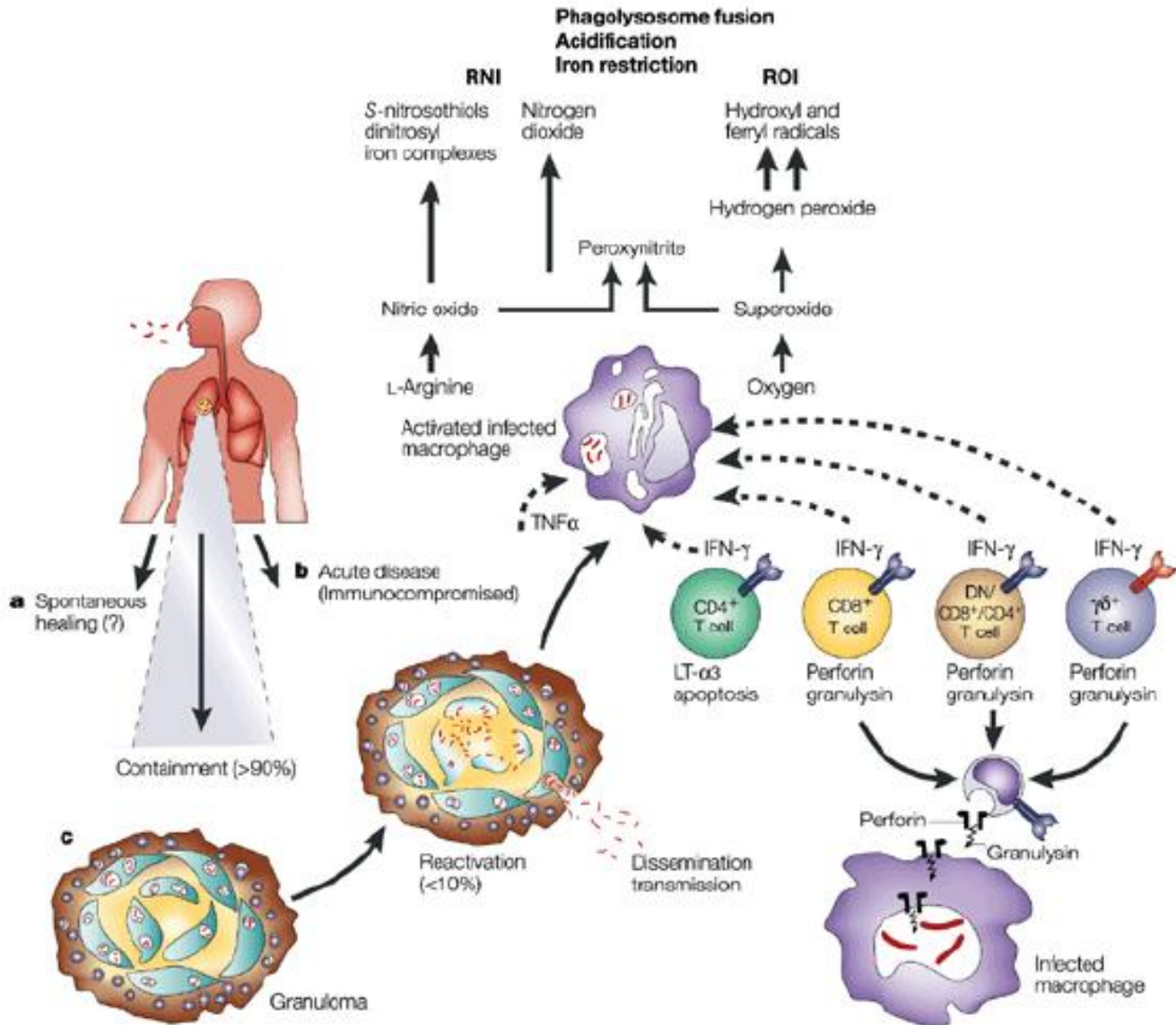
Μεγαλοοργανισμός - *M.tuberculosis*

# Ανοσοπαθογένεια

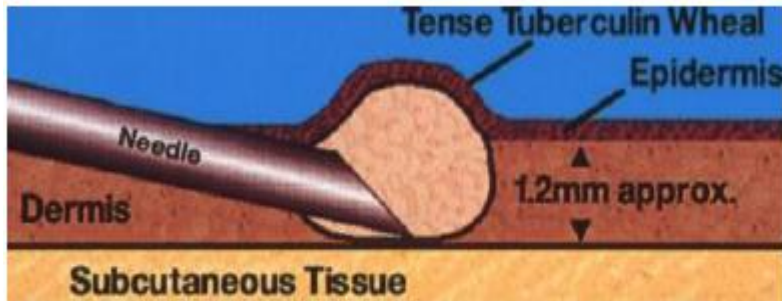
- Εισπνοή σταγονιδίων
- Προσκόλληση
- Φαγοκυττάρωση
- Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (MHC I, II)
- Ευαισθητοποιημένα CD4 κύτταρα
- CD4 κύτταρα μνήμης
- Ιντερφερόνη

# Λανθάνουσα φυματίωση

- 1/3 του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί
- 10% των ατόμων θα αναπτύξουν ενεργό νόσο στη διάρκεια της ζωής τους
- 10% HIV οροθετικών ατόμων θα αναπτύξουν ενεργό νόσο στη διάρκεια ενός έτους
- τεράστια δεξαμενή νέων περιπτώσεων



# TST – tuberculin skin test



- Κατά τη διαδικασία της εξέτασης ενίεται 0,1 ml από το διάλυμα κεκαθαρμένης πρωτεΐνης ενδοδερμικά στην ωλένια επιφάνεια του βραχίονα.
- Η ανάγνωση του αποτελέσματος γίνεται σε 48-72 ώρες.
- Μετράμε τη διήθηση και όχι το ερύθημα και συγκεκριμένα τη διάμετρο κάθετα προς το μακρύ άξονα του βραχίονα.
- Η διήθηση που προκαλείται αποτελεί ουσιαστικά μία φλεγμονώδη αντίδραση στα πλαίσια της επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας που διαμεσολαβείται μέσω των μακροφάγων και των λεμφοκυττάρων

# TST

## (Tuberculin Skin Test)

- αντίδραση υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου
- αντιγόνο: εκχύλισμα πρωτεϊνών MTB ( $\approx 200$ )
- κοινές πρωτεΐνες με *M. bovis* BCG και αρκετά NTB

# ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

- **≥ 5 mm θετική σε :**

οροθετικούς HIV, μεταμοσχευμένους, ανοσοκατεσταλμένους λόγω φαρμακευτικής αγωγής ή άλλης νόσου, θετική ακτινογραφία θώρακος ( ινωτικά στοιχεία )

- **≥ 10 mm θετική σε :**

μετανάστες από χώρα με υψηλή επίπτωση της νόσου, χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών,

τρόφιμους ή εργαζόμενους σε ιδρύματα, εργαζόμενους σε μικροβιολογικά εργαστήρια,

παιδιά κάτω των 4 ετών, νεογνά, παιδιά ή εφήβους με ιστορικό συγχρωτισμού με ενήλικα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ενεργού νόσου

- **≥ 15 mm θετική σε :**

άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου



# Μειονεκτήματα TST

ψευδώς (+) : BCG, έκθεση σε NTB (ειδικότητα ;;)

ψευδώς (-) : ανοσοκαταστολή, υποσιτισμός,  
ηλικία, εκτεταμένη φυματίωση (ευαισθησία ;;)

πιθανότητα λάθους : υποκειμενική εκτίμηση,  
εφαρμογή; εκπαίδευση;

διάκριση : αληθώς (-)  $\neq$  ψευδώς (-)

# BOOSTER PHENOMENON ( φαινόμενο ενίσχυσης )

- Ασθενείς με LTBI μπορεί να έχουν ψευδώς (-) Mantoux εάν έχουν περάσει πολλά χρόνια από τη πρωτολοίμωξη.
- Εάν η Mantoux επαναληφθεί τότε η δερμοαντίδραση θα θετικοποιηθεί, διότι η πρώτη χορήγηση έχει ήδη διεγείρει την ανοσολογική μνήμη.
- Η επανάληψη πρέπει να γίνει σε 1-3 εβδομάδες .
- Προτείνεται για αυτούς που πρέπει να εξετάζονται περιοδικά .

# Interferon- $\gamma$ Release Assays - IGRAs

- Προσδιορισμός της ποσότητας **IFN- $\gamma$**
- Προσδιορισμός του αριθμού των Τ-λεμφοκυττάρων που παράγουν **IFN- $\gamma$**

# Αρχή μεθόδου προσδιορισμού IFN- $\gamma$

Τα **T-λεμφοκύτταρα**

ευαισθητοποιημένων ατόμων

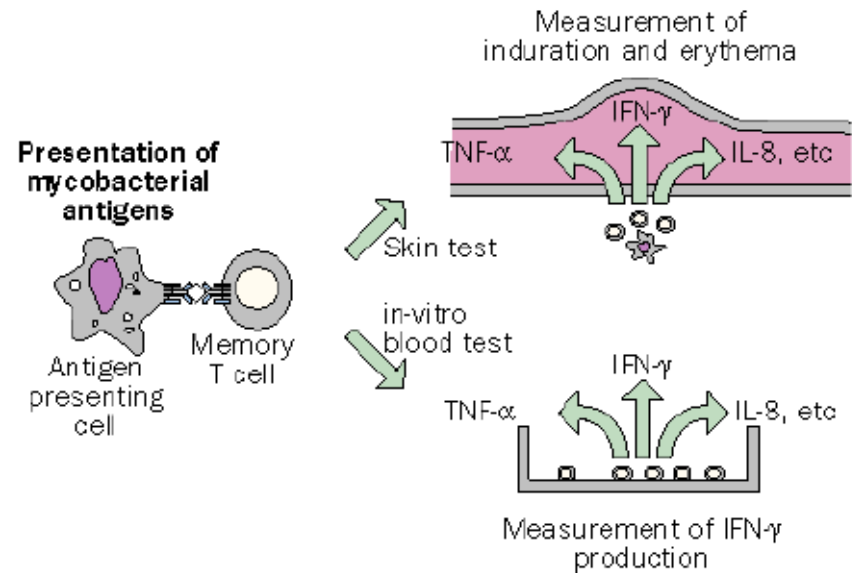
με τα αντιγόνα του MTB

παράγουν **IFN- $\gamma$** , όταν

ενεργοποιηθούν από τα ίδια

αντιγόνα (PPD, ESAT-6,

CFP10)



# Μεθοδολογίες IGRAs

## Ανίχνευση ιντερφερόνης-γ

- QuantiFERON-TB Gold (QFT)  
ελεγχόμενα αντιγόνα: ESAT-6 και CFP-10  
μέθοδος ELISA  
Έγκριση από FDA  
(QuantiFERON-TB Gold in Tube, QFT-IT)  
αντιγόνα ESAT-6, CFP-10 και TB7.7



## Προσδιορισμός T-λεμφοκυττάρων που παράγουν ιντερφερόνη-γ

- T SPOT-TB  
ελεγχόμενα αντιγόνα: ESAT-6 και CFP-10  
μέθοδος ELISPOT  
εκκρεμεί η έγκριση από FDA



# QuantiFERON-TB Gold in Tube

## Μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα:

- ✓ **ESAT-6** (Early Secretory Antigenic Target-6),
  - ✓ **CFP-10** (Culture Filtrate Protein-10)
  - ✓ **TB-7 (p4)**
- 
- Προϊόντα της ειδικής RD1 περιοχής του μυκοβακτηριδιακού γενώματος

# Μυκοβακτηριδιακά είδη διαθέτοντα αντιγόνα ESAT-6 και CFP-10

Tuberculosis complex	Antigens		Environmental strains	Antigens	
	ESAT	CFP		ESAT	CFP
<b>M tuberculosis</b>	+	+	<b>M abcessus</b>	-	-
<b>M africanum</b>	+	+	<b>M avium</b>	-	-
<b>M bovis</b>	+	+	<b>M branderi</b>	-	-
*BCG substrain			<b>M celatum</b>	-	-
gothenburg	-	-	<b>M chelonae</b>	-	-
moreau	-	-	<b>M fortuitum</b>	-	-
tice	-	-	<b>M gordonii</b>	-	-
tokyo	-	-	<b>M intracellulare</b>	-	-
danish	-	-	<b>M kansasii</b>	+	+
glaxo	-	-	<b>M malmoense</b>	-	-
montreal	-	-	<b>M marinum</b>	+	+
pasteur	-	-	<b>M oenavense</b>	-	-
			<b>M scrofulaceum</b>	-	-
			<b>M smegmatis</b>	-	-
			<b>M szulgai</b>	+	+
			<b>M terrae</b>	-	-
			<b>M vaccae</b>	-	-
			<b>M xenopi</b>	-	-

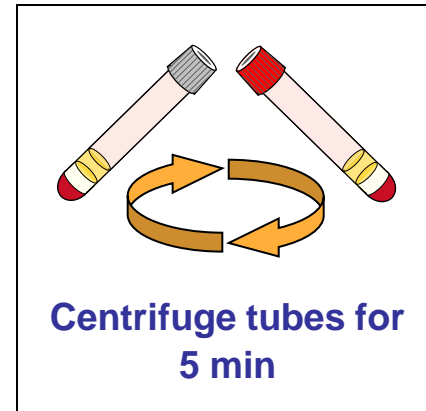
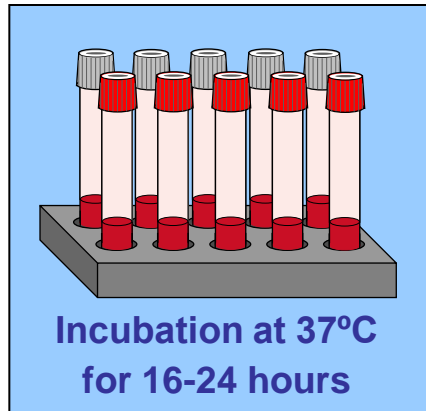
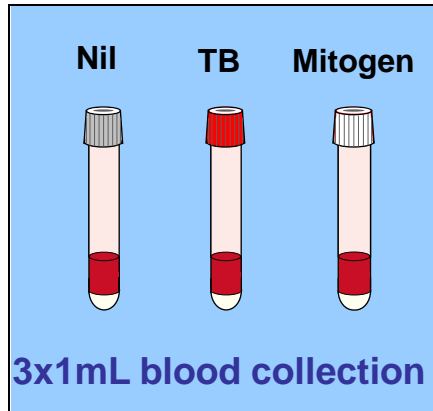
# QuantiFERON-TB Gold

- Απαιτεί περιφερικό αίμα
- Μέθοδος ELISA που μετρά την ανταπόκριση σε πρωτεΐνες που υπάρχουν αποκλειστικά σε MTB
- Καθορίζει εάν τα T-λεμφοκύτταρα των ατόμων μπορούν να αντιδράσουν σε ερεθισμό τους με MTB
- Απόλυτα ειδικό για έλεγχο φυματίωσης
- Διαγιγνώσκει λανθάνουσα και ενεργό φυματίωση
- Δεν επηρεάζεται καθόλου από προηγηθέντα εμβολιασμό BCG (σε αντίθεση με το TST)



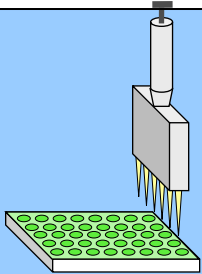
# QuantiFERON<sup>®</sup>-Gold In Tube

## Stage One – Blood collection and harvesting



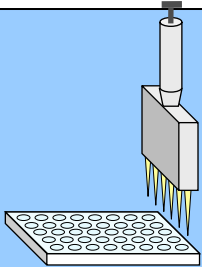
# QuantiFERON<sup>®</sup>-Gold In Tube

## Stage 2 – Interferon- $\gamma$ ELISA

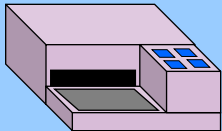


Add plasma and conjugate

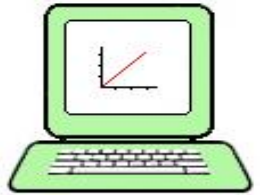
Incubate for 120min at room temperature



Wash and add substrate



Add stop-solution and read absorbance



Software calculates and prints results

# Αποτελέσματα QuantiFERON –TB Gold

**Θετικό:** ανταπόκριση T-λεμφοκυττάρων IFN-γ(+)

**Αρνητικό:** μη ανταπόκριση T-λεμφοκυττάρων IFN-γ (-)

**Άκυρο:** αρνητικός μάρτυρας IFN-γ (+) **τεχνικό λάθος**

Απροσδιόριστο: θετικός μάρτυρας IFN-γ (-)  
**ανοσοκαταστολή ή λάθος**  
επανάληψη

# Πλεονεκτήματα μεθόδου QF TB Gold

- Αξιόπιστη
- Εύκολα εφαρμόσιμη
- Περιορίζει την άσκοπη θεραπεία
- Περιορίζει την υποδιάγνωση της λανθάνουσας TB
- Μειώνει το κόστος του TB ελέγχου

Διαφορές μεθοδολογίας ανίχνευσης της παραγωγής ιντερφερόνης- $\gamma$  (Interferon-gamma Realising Assays, IGRAs) και δερματικής ευαισθησίας σε αντιγόνα του *Mycobacterium tuberculosis* (Tuberculin Skin Test, TST).

**Πίνακας 1**

	IGRAs	TST
Είδος μεθόδου	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Αντιγόνα (ειδικότητα)	ESAT-6, CFP-10 TP7.7[p4] (μεγαλύτερη μετά BCG ή NTM)	PPD (μικρότερη μετά BCG ή NTM)
Ενιαία μεθοδολογία/αντιδραστήρια	Ναι	Όχι
Θετικός εσωτερικός μάρτυρας (ειδικότητα)	Ναι (μεγαλύτερη)	Όχι (μικρότερη)
Πιθανότητα ανοσοενίσχυσης (boosting)	Όχι	Ναι
Ανάγκη δεύτερης επίσκεψης	Όχι	Ναι
Χρόνος που απαιτείται για το αποτέλεσμα	16-24 ώρες	48-72 ώρες
Αξιολόγηση μεθόδου	Αντικειμενική	Υποκειμενική

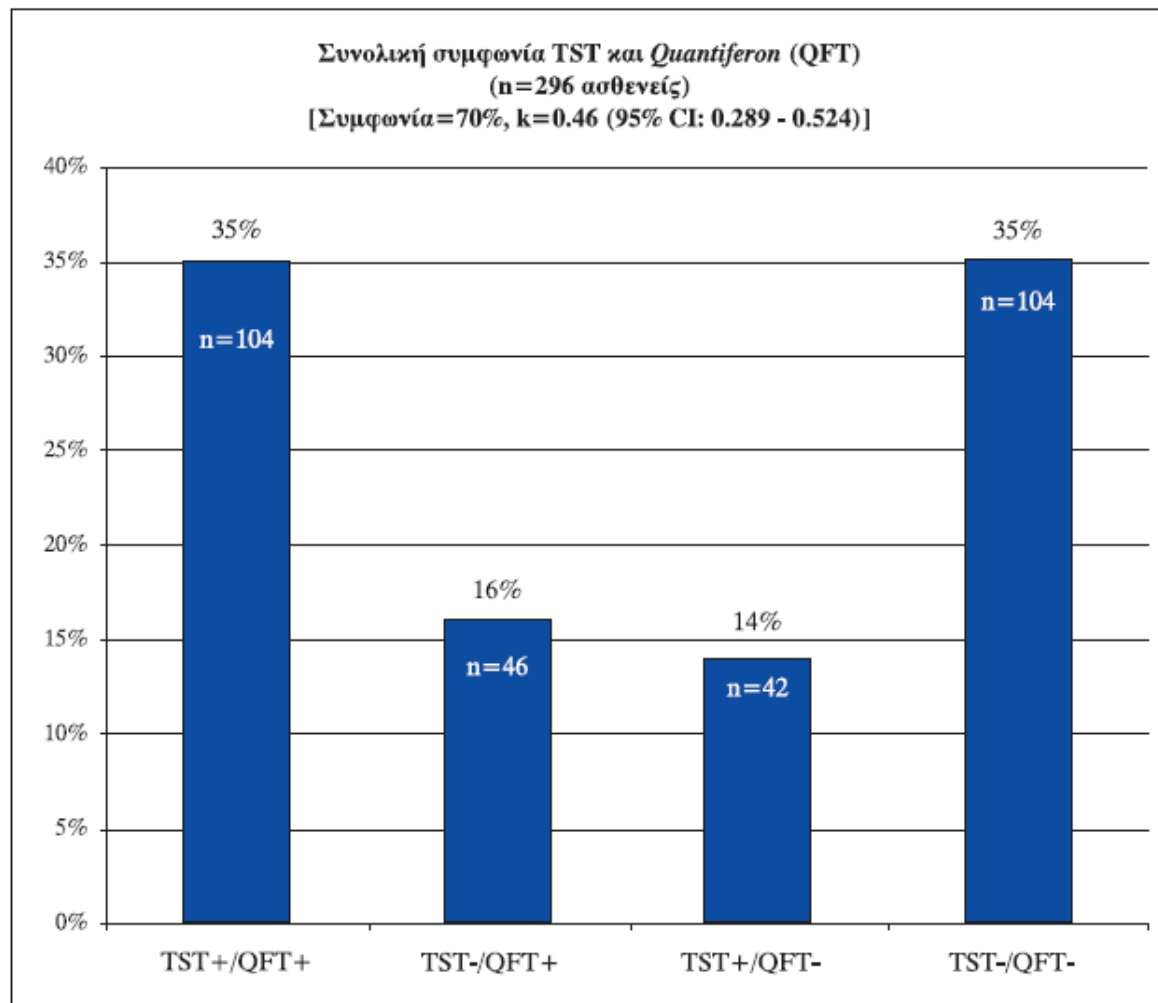
Παπαβέντσης & συν. ΔΕΜΕ, 2010

# IGRA ≠ TST

## (IGRA: interferon gamma release assays)

- Συμφωνία 60-80%
- Ενεργός νόσος : ευαισθησία ελαφρώς
- Μη ενεργός νόσος : ειδικότητα
- Ύποπτη λανθάνουσα : ευαισθησία > 80%
- Δεν επηρεάζεται από *M. bovis* BCG και NTB  
(εκτός *M. kansasii* και *M. marinum* )
- Καλύτερος συσχετισμός με προηγούμενη έκθεση
- Επαναληψιμότητα

Συμφωνία Tu-berculin Skin Test (TST) και QuantiFERON (προ-σαρμογή από Karabela, 2009).<sup>54</sup>



**QuantIFERON TB Gold in tube assay for TB diagnosis: a two-year experience**

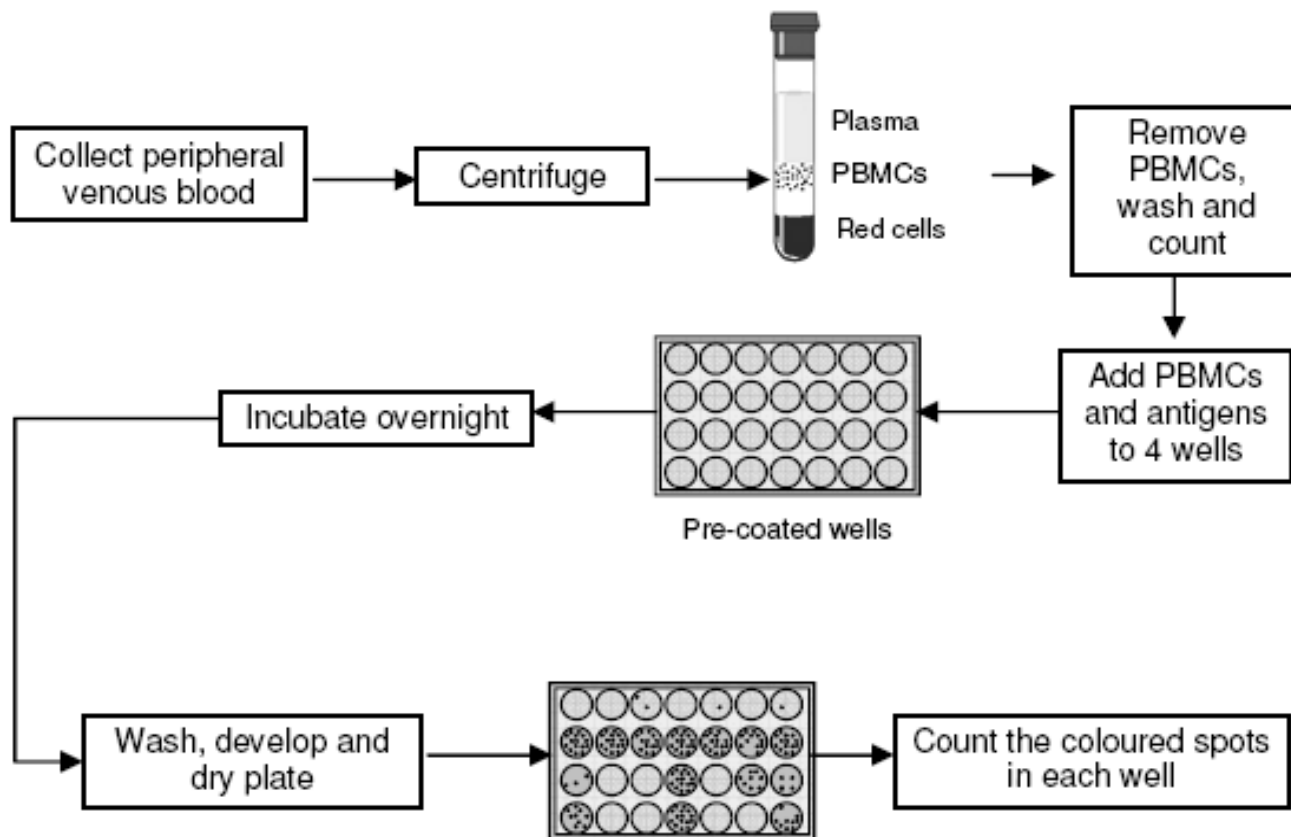
S. Karabela\*, S. Nikolaou, A. Saini, E. Konstantinidou, D. Papaventsis, P. Ioannidis, K. Konstantinou, S. Kanavaki (Athens, GR)

**19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)**

16.05.2009 - 19.05.2009

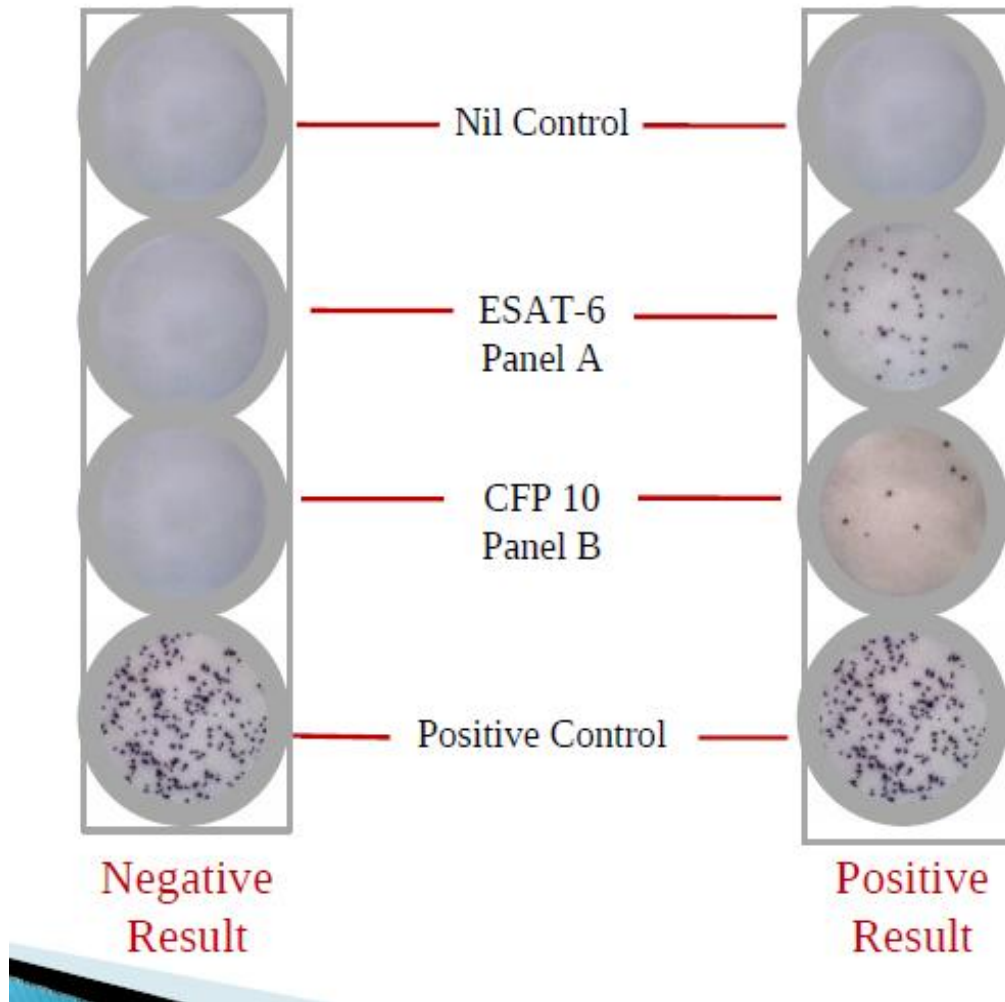


# Μέθοδος ELISPOT





# Μέθοδος ELISPOT αποτέλεσμα



# ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

# ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

**Table 1.** Interpretation criteria for the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay (QFT-GIT)<sup>20</sup>

Result	IFN- $\gamma$ concentration (International Units per ml, IU/ml)		
	<i>M. tuberculosis</i> antigens	Nil	PHA nil
Positive	$\geq 0.35$ IU/ml and $\geq 25\%$ over nil	$\leq 8.0$ IU/ml	Any
Negative	$< 0.35$ IU/ml or $< 25\%$ over nil	$\leq 8.0$ IU/ml	$\geq 0.5$ IU/ml
Indeterminate	$< 0.35$ IU/ml or $< 25\%$ over nil	$\leq 8.0$ IU/ml	$< 0.5$ IU/ml
	Any	$> 8.0$ IU/ml	Any

## ECDC GUIDANCE

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

# IGRAs - ΕΝΕΡΓΟΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

1. ΜΠΟΡΕΙ ΜΟΝΗ ΤΗΣ ΝΑ ΔΙΑΓΝΩΣΕΙ ΤΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ;

**ΟΧΙ**

**ECDC GUIDANCE**

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

# IGRA - ΕΝΕΡΓΟΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

## 2. ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΕΙ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ;

- Συνήθως: **δεν έχει προσθετική αξία**
- Συμπληρωματικές πληροφορίες:
  - εξωπνευμονική TB,
  - παιδιά,
  - διαφοροδιάγνωση με NTM,
  - κλινική TB με μικροσκοπική και καλλιέργεια αρνητικές

**ECDC GUIDANCE**

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.



# IGRA - ΕΝΕΡΓΟΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΕΙ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ  
ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ;

**IGRA (-) δεν αποκλείει την ενεργό TB**

**ECDC GUIDANCE**

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays  
in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

# IGRAs - ΕΝΕΡΓΟΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Sensitivity of IGRAs and TST in the diagnosis of active TB in patients with clinical suspicion of TB disease

	Pooled sensitivity (%)	95% CI	Inconsistency I <sup>2</sup> (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	80*	75-84	45.3	8	348
T-SPOT.TB	81**	78-84	93.3	15	749
TST	65***	61-68	89	12	703

## ECDC GUIDANCE

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

# IGRAs - ΕΝΕΡΓΟΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

## Specificity of IGRAs and TST in the diagnosis of active TB

	Pooled specificity (%)	95% CI	Inconsistency I <sup>2</sup> (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	79	75-82	81.1	8	569
T-SPOT.TB	59	56-62	84.5	15	1070
TST	75	72-78	89.2	12	886

## ECDC GUIDANCE

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.



# IGRAs - ΕΝΕΡΓΟΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

## Median proportion of indeterminate results of IGRAs in the diagnosis of active TB

	QFT-GIT	T-SPOT.TB	TST
Median proportion of indeterminate results (%)	7	3.4	n/a
Interquartile range (IQR) (%)	12.6	5	n/a

## ECDC GUIDANCE

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

# IGRAs - ΕΝΕΡΓΟΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

## 3. ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

**Sensitivity and specificity of T-SPOT.TB in the diagnosis of active TB in patients undergoing chronic dialysis**

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Total number of subjects with determinate results
T-SPOT.TB	91.7	64.7	29

**Sensitivity and specificity of T-SPOT.TB in the diagnosis of extrapulmonary TB in immunocompetent and immunocompromised patients**

T-SPOT.TB	Sensitivity		Specificity	
	%	95% CI	%	95% CI
Immunocompetent patients (n=113)	96	87-100	64	51-76
Immunocompromised patients (n=56)	88	68-97	69	51-83

## ECDC GUIDANCE

**European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.**

# IGRAs - ΕΝΕΡΓΟΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

## 4. HIV+

Sensitivity and specificity of T-SPOT.TB in the diagnosis of active TB in patients with HIV infection, stratified by CD4 T-cell count

CD4 count (cells/ $\mu$ l)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Total number of subjects
<300	95.4	100	22
<200	92.9	100	14
<100	87.5	100	8

## ECDC GUIDANCE

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

# IGRA - ΕΝΕΡΓΟΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

## 5. ΠΑΙΔΙΑ

### Sensitivity of IGRAs and TST in the diagnosis of active TB in children

	Mean sensitivity and SD (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	79.9 (20.9)	3	491
T-SPOT.TB	42.2 (11)	3	227
TST	65.4 (21.1)	3	n/a

### Specificity of IGRAs and TST in the diagnosis of active TB in children

	Mean specificity (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	85.8	1	n/a
T-SPOT.TB	84*	1	n/a
TST	89.4	2	n/a

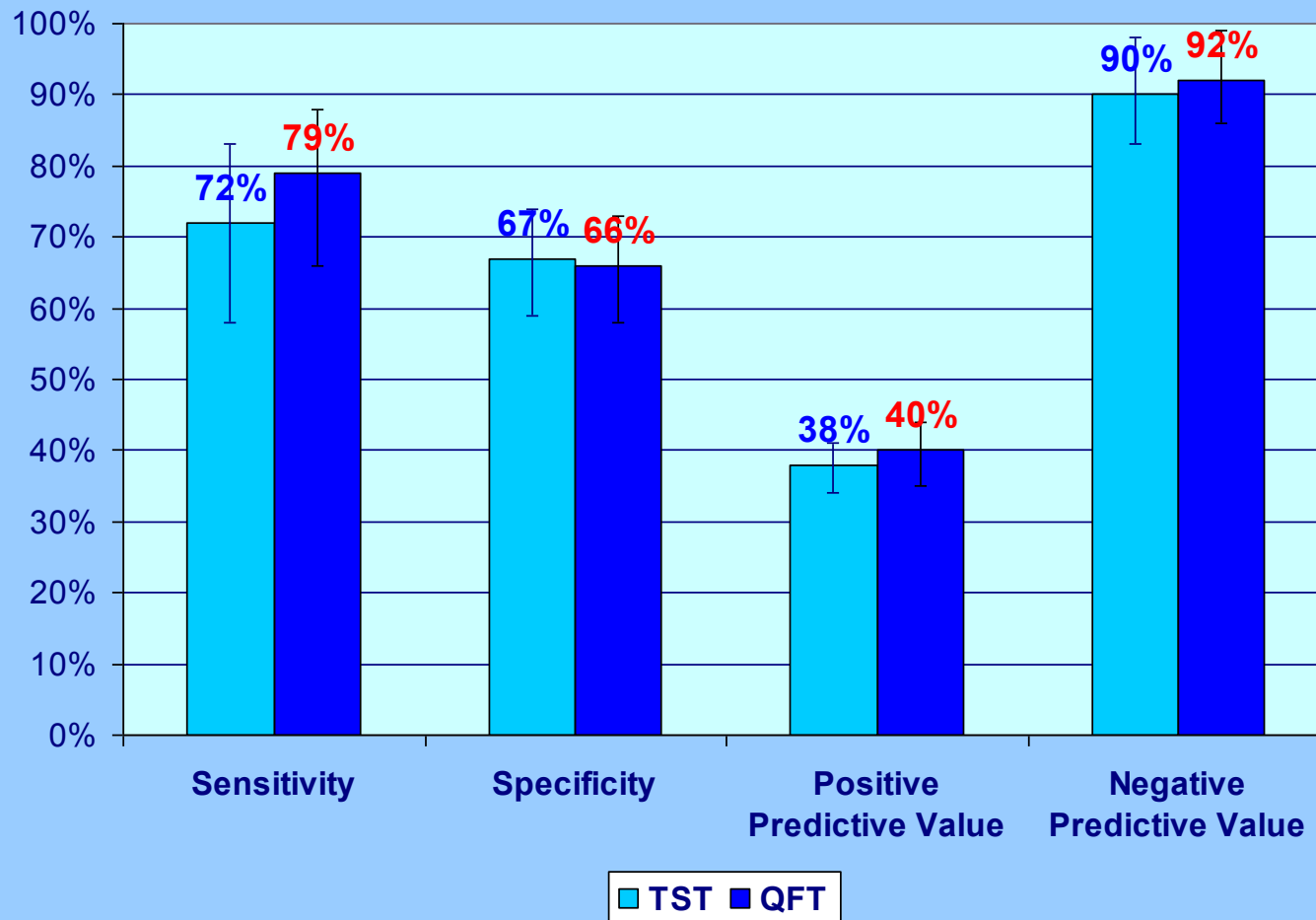
**ECDC GUIDANCE**

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.



# Figure 1

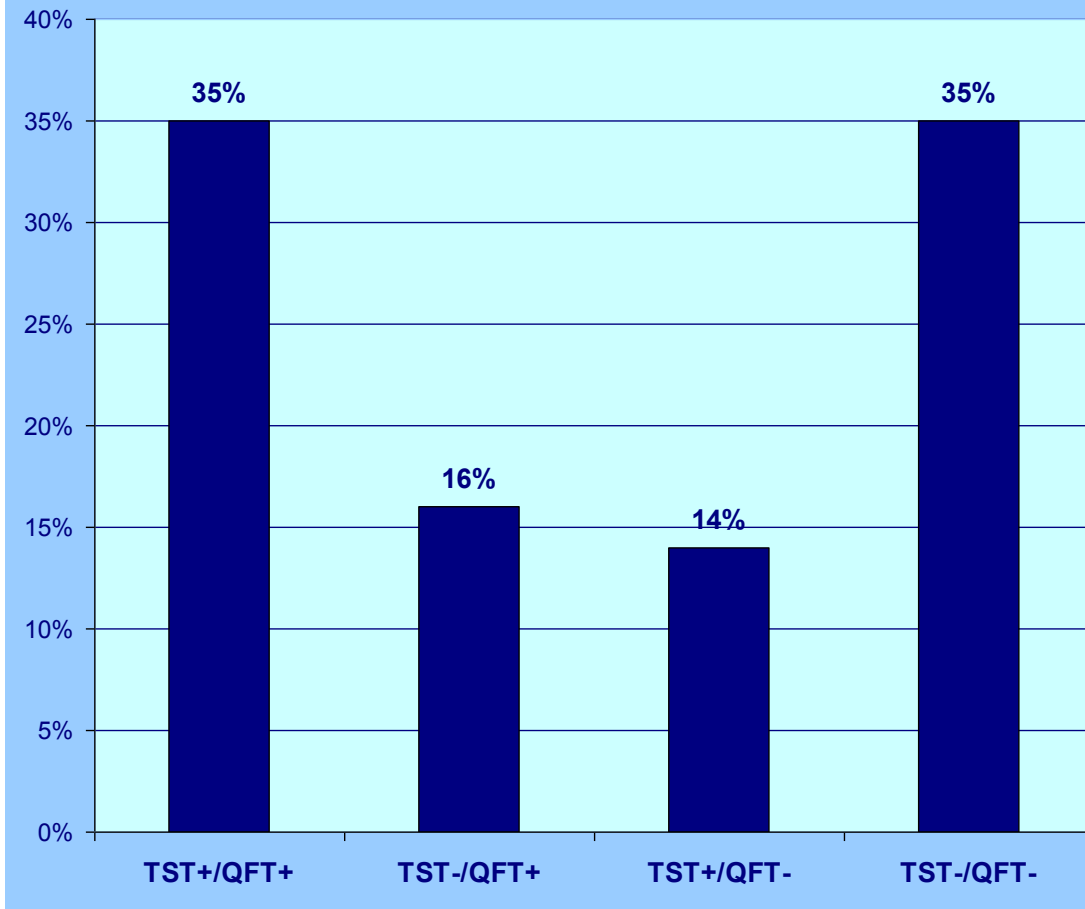
Sensitivity, Specificity, PPV & NPV for TST and QFT



Karabela et al. *ESM*, Porto, 2009

## Figure 2

Total agreement between TST and QFT (n=296 patients)  
[agreement=70%, k=0.46 (95% CI: 0.289 - 0.524)]



Karabela et al. ESM, Porto, 2009

# IGRA- ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ (LTB)

## 1. IGRA-ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΑΤΟΜΩΝ ΠΟΥ ΧΡΙΖΟΥΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

**(-) IGRA ΔΕΝ ΑΠΟΚΛΕΙΕΙ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ  
ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ**

# IGRA- ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ (LTB)

	Pooled sensitivity (%)	95% CI	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	67	46-78	3	133
T-SPOT.TB	87	78-95	8	337
TST	71	65-74	14	437

## ECDC GUIDANCE

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.



# IGRA- ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ (LTB)

	Pooled specificity (%)	95% CI	Inconsistency I <sup>2</sup> (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	99.4	97.9-99.9	0	4	346
T-SPOT.TB	98	86.8-99.9	n/a	1	40
TST	88.7	84.6-92	94.5	3	309

## ECDC GUIDANCE

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

# IGRA- ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ (LTB)

	PPV for progression (%)	95% CI	Time of follow-up (months)	number of studies	N. of untreated subjects with determinate results
QFT-GIT	2.8	0.9-6.4	22 (median)	1	178
	8.3	1.8-22	19 (mean)	1	36
	14.6	6-29	24 (mean)	1	41
T-SPOT.TB	3.3	1.2-7	22 (median)	1	181
	10	1.2-32	24	1	20
TST	2.3*	0.7-5.2	24 (mean)	1	219
	3.1**	1.4-5.8	22 (median)	1	288

\* TST >5mm, \*\* TST > 10mm

## ECDC GUIDANCE

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

# IGRA- ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ (LTB)

	Pooled NPV (%)	95% CI	Inconsistency I <sup>2</sup> (%)	number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	88	85-92	85.1	7	362
T-SPOT.TB	94	92-96	73.3	12	739
TST	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

	Pooled NPV for progression (%)	95% CI	Inconsistency I <sup>2</sup> (%)	Time of follow-up (months)	number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	99.8	99.4-100	78.1	Up to 24	4	1442
T-SPOT.TB	97.8	94-99	65.9	Up to 24	3	182
TST	99.7	98.5-100	n/a	24 (mean)	1	354

## ECDC GUIDANCE

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.



# IGRA- ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ ΕΝΕΡΓΟΥ ΚΑΙ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΤΒ;

**ΟΧΙ**

# ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΙΓΡΑ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΠΛΥΘΗΣΜΟΥΣ

## LTV – ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

% of test result		Liver transplant candidates (n=120)	Patients with HIV (n=116)	Patients with hematologic malignancies (n=95)
TST	Positive	16.7*	5.2	10.5*
	Negative	83.3	94.8	89.5
QFT-GIT	Positive	26.7	3.5	26.3
	Negative	72.5	96.5	72.6
	Indeterminate	0.8	0	1.1
T-SPOT.TB	Positive	23.3	4.3	17.9
	Negative	66.7	89.7	76.8
	Indeterminate	10	6	5.3

**ECDC GUIDANCE**

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

# ΕΦΑΡΜΟΓΗ IGRA ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΠΛΥΘΗΣΜΟΥΣ

## LTB – ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

Concordance (%)	Liver transplant candidates (n=108)	Patients with HIV (n=109)	Patients with hematologic malignancies (n=89)
TST vs T-SPOT. <i>TB</i>	80.6	92.7	80.9
TST vs QFT-GIT	85.2	95.4	91

## ECDC **GUIDANCE**

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

# ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΙΓΡΑ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΠΛΥΘΗΣΜΟΥΣ

## LTB – ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

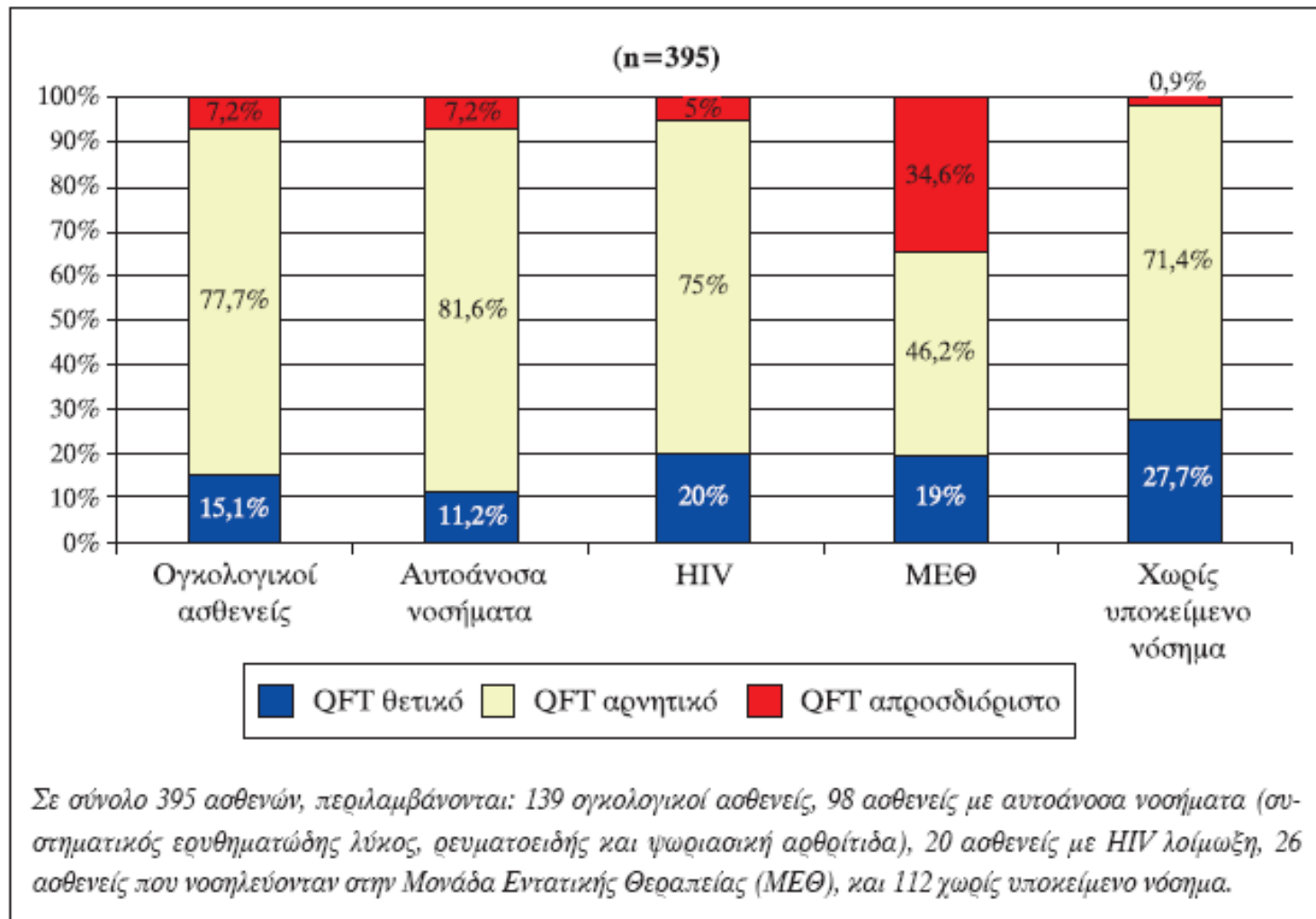
Patients undergoing chronic dialysis		Sensitivity		Specificity		Indeterminate results	
	Total number of subjects with determinate results	%	Number of studies	%	Number of studies	%	Number of studies
QFT-GIT	39	71.4	1	100	1	2.6	1
T-SPOT.TB	432	22-78.6	3	41.9-61.2	2	4.8-11	3

CD4 count (cells/ $\mu$ L)	Indeterminate results (%)	Total number of subjects tested
>200	14	43
51-200	25	60
$\leq$ 50	30	109

## ECDC GUIDANCE

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.





**Karabela et al. ESM, Porto, 2009.**



# ΕΦΑΡΜΟΓΗ IGRA ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΠΛΥΘΗΣΜΟΥΣ

## ΠΑΙΔΙΑ - LTb

## ECDC GUIDANCE

	Specificity %	95% CI	Number of studies	Total number of subjects with determinate results	Median age (months)	
					NTM	Other
QFT-GIT	100	91-100	1	40	44	52.5
T-SPOT.Tb	98	87-100	1	40	44	52.5
TST	55	38-71	1	40	44*	52.5

	Range of NPV (%) (95% CI)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	95.2 (84-99) – 97.4 (93-99)	2	259
T-SPOT.Tb	92.3 (86-96) – 95.1 (83.5-99.4)	2	255
TST	n/a	n/a	n/a

	PPV for progression (%)	Number of test-positive subjects developing disease/total number with test-positive result	Follow-up time (year)
QFT-GIT	28.6	6/21	Up to 4
TST	15	6/40	Up to 4

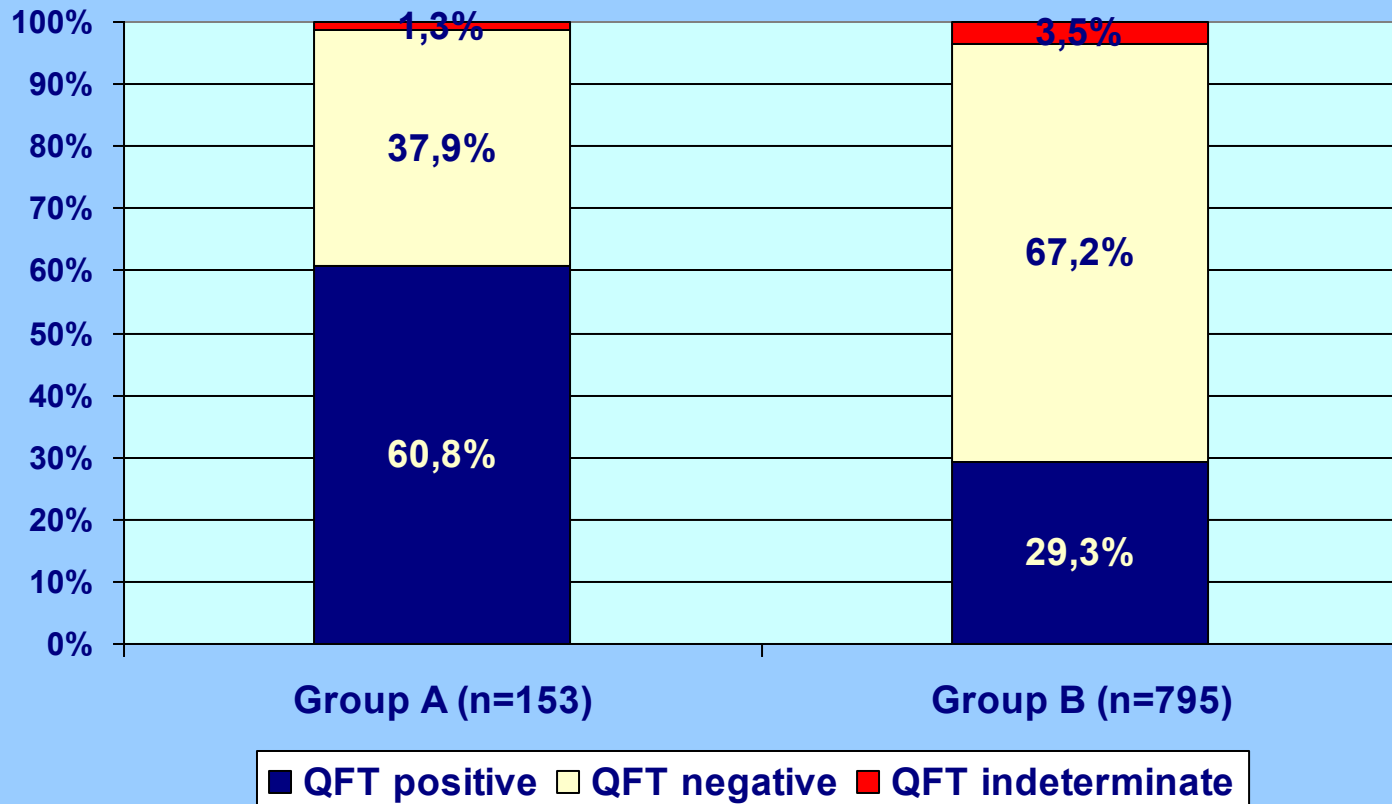
# ΕΦΑΡΜΟΓΗ IGRA ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΠΛΥΘΗΣΜΟΥΣ

LTB-ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΜΕ ΥΨΗΛΗ ΚΑΙ  
ΧΑΜΗΛΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ TB

IGRA: **όχι** σε υψηλή επίπτωση

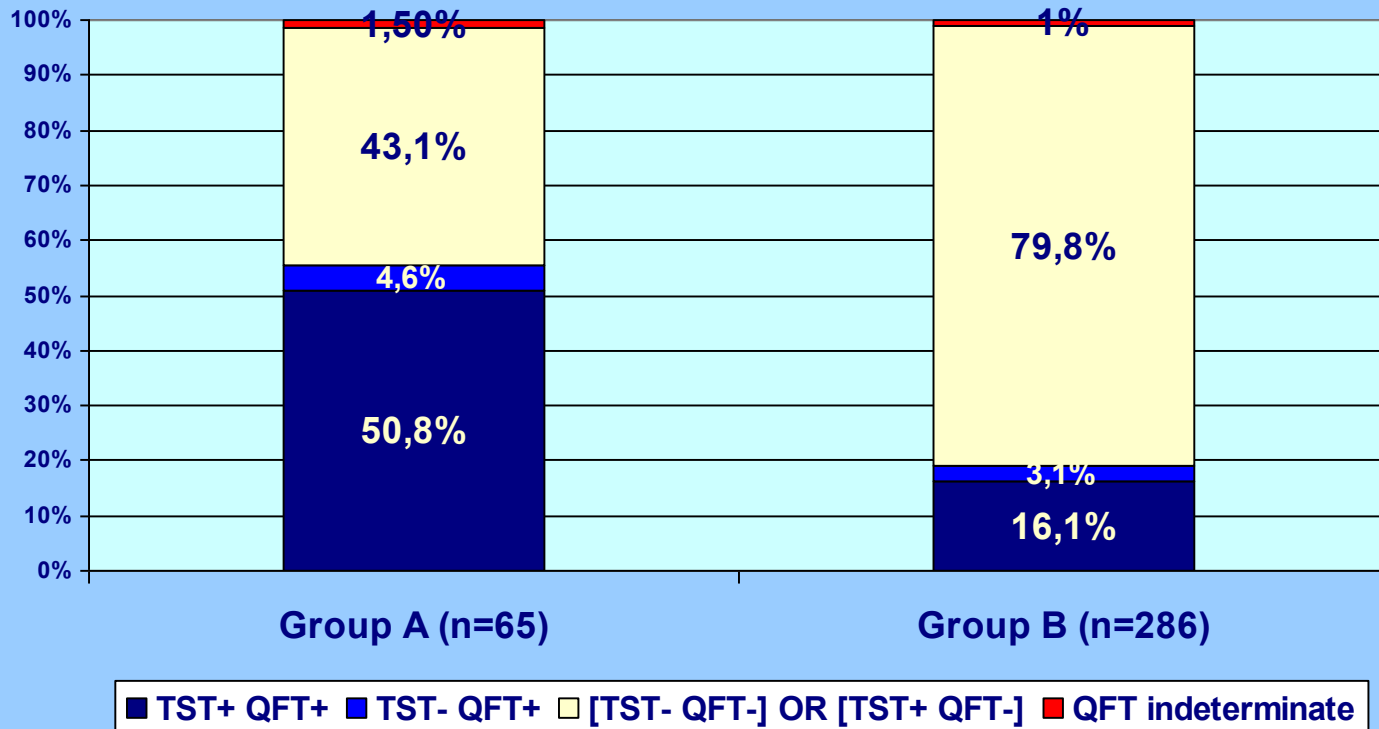
IGRA: **ναι** σε χαμηλή επίπτωση

**Figure 1**  
**QFT results in different groups of immigrants**  
(n= 948)



Nikolaou et al. ESM, Porto, 2009.

**Figure 2**  
**TST and QFT agreement in immigrants**  
**with known BCG history**  
**(n=351)**



Nikolaou et al. ESM, Porto, 2009.

# ΕΦΑΡΜΟΓΗ IGRA ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΠΛΥΘΗΣΜΟΥΣ

## IGRA- ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ BCG

	Not BCG or predominantly non-vaccinated			BCG or predominantly vaccinated		
	Pooled specificity (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results	Pooled specificity (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
T-SPOT.TB	100	1	21	84.7	1	131
TST	97	6	847	59	6	551

## ECDC GUIDANCE

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

# Συσχετισμός QuantiFERON TB , BCG και TST (161 ασθενείς) Ιανουάριος – Δεκέμβριος 2007

BCG εμβολιασμένοι	TST	QF
114 (70,8)	+	-
45 (27,9)	+	+
2 (1,2)	-	-
161 (100)	(+) 159 (98,8%) (-) 2 (1,2%)	(+) 45 (27,9%) (-) 16 (2,1%)

Karabela et al. ECCMID, Barcelona, 2008



# ΕΦΑΡΜΟΓΗ IGRA ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΠΛΥΘΗΣΜΟΥΣ

IGRA LTB -ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ

ΝΑΙ

# ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

## IGRA- ΑΛΛΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΥΓΡΑ

	Pooled sensitivity (%)	95% CI	Inconsistency I <sup>2</sup> (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT*	48	39-58	0	4	116
T-SPOT.TB**	88	82-92	57.9	7	186

	Pooled specificity (%)	95% CI	Inconsistency I <sup>2</sup> (%)	Number of studies	Total number of subjects with determinate results
QFT-GIT	82	70-91	0	4	56
T-SPOT.TB	82	78-86	71.5	7	368

	QFT-GIT	T-SPOT.TB
Median proportion of invalid/ indeterminate results (%)	23.1	5
IQR (%)	40.1	9.8

## ECDC GUIDANCE

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.



# ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

1. Συνεχείς μελέτες για την αξιοπιστία στη διάγνωση της φυματίωσης σε ανοσοκατασταλμένους
2. Αξιοπιστία στη διάγνωση εξωπνευμονικής TB
3. Όρια (+) σε μικρές ηλικίες και ανοσοκατασταλμένους
4. Συχνότητα ανάπτυξης ενεργού TB σε TST(-), IGRA(+)
5. Συχνότητα ανάπτυξης ενεργού TB σε TST(-), IGRA(+)

# ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

6. Μεταβολές αποτελεσμάτων στη διάρκεια της θεραπείας
7. Χρόνος που απαιτείται από την επαφή μέχρι τη θετικοποίηση
8. Δυνατότητα διάγνωσης σε επαναλοίμωξη μετά τη θεραπεία
9. Σχέση κόστους-όφελος

# ΕΦΑΡΜΟΓΗ IGRAs

1. Επαφή με πάσχοντες
2. Φυματίωση σε ανοσοεπαρκείς ξενιστές
3. Στοχευμένος προσυμπτωματικός έλεγχος (screening)
4. Παιδιά
5. Ανοσοκατασταλμένους
6. Άτομα σε προ-ανοσοκαταστολή

**Πίνακας 2**

Παραδείγματα κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαγνωστική χρήση των μεθόδων ανίχνευσης της παραγωγής ιντερφερόνης- $\gamma$  (Interferon-gamma Realising Assays, IGRAs) (προσαρμογή από Pai, 2009).<sup>19</sup>

Διαγνωστική προσέγγιση	Χώρες
Χρήση IGRA αντί TST	Γερμανία (anti-TNF-a), Ελβετία (anti-TNF-a), Δανία (anti-TNF-a, διερεύνηση επαφών σε BCG-εμβολιασμένους / ενήλικες)
TST ή IGRA	ΗΠΑ, Γαλλία, Αυστραλία (μετανάστες), Ιαπωνία (οι IGRA προτιμώνται σε όλες τις περιπτώσεις εκτός παιδιών <5 έτη), Δανία (διερεύνηση επαφών στα παιδιά)
Στρατηγική δύο σταδίων (Two-step approach): TST και εν συνεχεία IGRA (βελτίωση ευαισθησίας και ειδικότητας)	Καναδάς, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιταλία, Ισπανία, Σλοβακία, Γερμανία (διερεύνηση επαφών), Ελβετία (διερεύνηση επαφών), Ολλανδία (διερεύνηση επαφών, μετανάστες), Νορβηγία, Κορέα (διερεύνηση επαφών)

Παπαβέντσης & συν. ΔΕΜΕ, 2010

