



Testa QuantiFERON TB in TB Plus v Sloveniji v obdobju 2008–2019

QuantiFERON TB and TB Plus tests in Slovenia between 2008 and 2019

Urška Skamen, Eva Sodja, Manca Žolnir-Dovč

Izvleček

Izhodišča: Test QuantiFERON TB (QFT TB) je prvenstveno namenjen za odkrivanje latentne (LTBI) okužbe z bacili tuberkuloze (TB). Članek obsega retrospektivno analizo rezultatov testa QFT TB v Sloveniji med letoma 2008 in 2019, opozarja na vplive predanalitskih dejavnikov na rezultate testa ter govori o razlogih za nastanek nejasnih rezultatov in o občutljivosti testa pri bolnikih z aktivno obliko TB.

Metode: V obdobju 2008–2019 smo v Laboratoriju za mikobakterije Klinike Golnik s testom QFT TB testirali 29.352 vzorcev krvi bolnikov iz različnih zdravstvenih ustanov v Sloveniji. Na rezultatih testa QFT TB smo izvedli retrospektivno analizo.

Rezultati: Delež pozitivnih rezultatov testa QFT TB se z leti postopno znižuje. V letu 2008 je znašal 20,8 %, v letu 2019 pa 10,7 %, kar pomeni, da je v zadnjih dvanajstih letih upadel za 48,6 %. Največjo težavo predstavljajo nejasni rezultati (letno povprečno 4,3 %), saj so za zdravnika nepovedni. Občutljivost testa QFT TB pri bolnikih z aktivno obliko TB je 82,9 %, kar je primerljivo s podatki iz tujine.

Zaključek: Pomembno je, da pri odvzemu in pošiljanju krvi dosledno sledimo navodilom, saj je test QFT TB zelo občutljiv na predanalitske dejavnike in klinično stanje preiskovancev. Delež pozitivnih rezultatov testa QFT TB z leti pospešeno upada, kar je povezano z naporji za omejitev širjenja TB in upadom primerov aktivne TB v naši državi.

Abstract

Background: The QuantiFERON TB (QFT TB) test is primarily intended to detect latent (LTBI) tuberculosis (TB) infections. This work is based on a retrospective analysis of QFT TB test results in Slovenia between 2008 and 2019. It also draws attention to the influence of pre-analytical factors on a test result, on reasons that lead to indeterminate results, and on the sensitivity of the test in patients with active tuberculosis (TB).

Laboratorij za mikobakterije, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Urška Skamen, e: urska.skamen@klinika-golnik.si

Ključne besede: tuberkuloza; latentna tuberkuloza; test QuantiFERON TB; predanalitski dejavniki; nejasen rezultat

Key words: tuberculosis; latent tuberculosis; QuantiFERON TB test; preanalytical factors; indeterminate result

Prispelo / Received: 26. 3. 2021 | **Sprejeto / Accepted:** 21. 10. 2021

Citirajte kot/Cite as: Skamen U, Sodja E, Žolnir-Dovč M. Testa QuantiFERON TB in TB Plus v Sloveniji v obdobju 2008–2019. Zdrav Vestn. 2022;91(7–8):265–72. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3251>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Methods: Between 2008 and 2019, we performed the QFT TB test in Laboratory for Mycobacteria of the University Clinic Golnik on 29,352 blood samples of patients from various health care institutions in Slovenia. A retrospective analysis was performed on QFT TB test results.

Results: The proportion of positive QFT TB test results is gradually decreasing. In 2008, the proportion was 20.8% and in 2019, it declined to 10.7%, meaning that it has decreased by 48.6% in the last 12 years. The biggest problem are indeterminate results (on average 4.3% per year), as they are unpredictable to a physician. The sensitivity of the QFT TB test in patients with active TB is 82.9%, which is comparable to the data from abroad.

Conclusion: The QFT TB test is highly sensitive to pre-analytical factors and the clinical condition of subjects therefore it is crucial that we follow instructions regarding blood taking and dispatching. The proportion of positive QFT TB test results has been rapidly declining over the years, which is a consequence of efforts to limit the spread of active TB in our country.

1 Uvod

Tuberkuloza (TB) je bolezen, ki jo povzročajo bacili iz sklopa *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) (angl. *M. tuberculosis complex*). Globalno incidenca aktivne TB letno upade za približno 2 %. Kljub temu letno po svetu še vedno zbolijo približno 10 milijonov ljudi (1-3). Med letoma 2015 in 2019 se je incidenca aktivne TB v svetu skupno zmanjšala za 9 %. To je manj kot polovica zastavljenega cilja, tj. dvajsetodstotnega zmanjšanja incidence bolezni do leta 2020, za katerega si pri Svetovni zdravstveni organizaciji prizadevajo v okviru Strategije za boj proti TB (angl. End TB Strategy). V letu 2019 je bilo 87 % novih primerov TB iz tridesetih držav z visoko obremenitvijo s TB. Dve tretjini od teh je prispevalo osem držav, med katere spadajo tudi Indija, Indonezija, Kitajska in Južna Afrika. Incidenca TB v državah EU je nizka, vendar v zadnjih letih upada počasneje (2). Velik vpliv na to imajo rizične skupine, še posebej begunci, ki prihajajo iz držav s slabšo epidemiološko sliko (2,3). Pri 5-15 % ljudi, okuženih z bacili TB, se bo razvila aktivna bolezen, ostali pa imajo tako imenovano latentno okužbo s TB (LTBI) (1,3). Pravočasno odkritje in profilaktično zdravljenje LTBI s protimikrobnimi sredstvi preprečujeta razvoj latentne v aktivno TB, kar je še posebej pomembno pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (4,5).

Za odkrivanje LTBI se je desetletja uporabljal tuberkulinski kožni test (TST), ki temelji na zaznavanju zakasnele preobčutljivostne reakcije na tuberkulinske antigene. Slabosti testa TST so nerazlikovanje med aktivno in latentno TB, nespecifičnost (odgovor na ostale mikobakterijske okužbe) ter možnost lažno pozitivnega rezultata pri ljudeh, cepljenih s cepivom BCG (6). V zadnjih 15 letih so test TST v precejšnji meri nadomestili testi IGRA (angl. Interferon- γ release assay), med katere spada tudi test QFT TB (7).

Test QFT TB meri koncentracijo sproščenega

interferona- γ (IFN- γ) iz bolnikovih limfocitov, ki nastane kot imunski odziv na mešanico specifičnih antigenov bacilov iz sklopa *M. tuberculosis* ESAT-6 (angl. early secretory antigenic target), CFP-10 (angl. culture filtrate protein) in TB 7.7 (3,5,8). Za identifikacijo LTBI je test QFT TB bolj specifičen kot TST, saj večina netuberkuloznih mikobakterij ne proizvaja omenjenih specifičnih antigenov, ki prav tako niso prisotni v cepivu BCG (5,8). Ena največjih pomanjkljivosti testa QFT TB je nezmožnost razlikovanja med TB in LTBI ter slaba občutljivost testa pri bolnikih z mikrobiološko dokazano aktivno TB (65–100 %) (9). Težavo predstavlja tudi občutljivost testa na številne predanalitske dejavnike ter klinično stanje preiskovancev (7-10).

Testiranje na LTBI je priporočljivo predvsem za: i) osebe, ki prihajajo iz držav z višjo incidenco TB, ii) osebe, ki so bile v kontaktu z osebo z aktivno TB, iii) delavce iz okolja z visokim tveganjem za okužbo (ustanove za dolgotrajno oskrbo, zavetišča za brezdomce, azilni domovi), iv) delavce, ki skrbijo za bolnike z višjim tveganjem za razvoj TB, v) bolnike z višjim tveganjem za razvoj TB, med katere spadajo bolniki s HIV, bolniki z oslabljenim imunskim sistemom, bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, starejši ljudje in tisti, ki v preteklosti niso bili pravilno zdravljeni za aktivno TB. Test se lahko uporablja tudi kot pomoč pri diagnozi aktivne TB kot dopolnilo klasičnim metodam, še posebej za dokazovanje TB pri otrocih (11).

V Laboratoriju za mikobakterije Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo (UKPBA) Golnik smo s preizkušanjem testa QFT TB začeli leta 2004. Najprej smo uporabljali različico testa z dvema epruvetama, ničelno (Nil) brez dodanih peptidnih antigenov in antigeno oz. TB-epruveto. To verzijo je nadomestila naslednja generacija testa QFT TB Gold, ki je poleg antigenske vsebovala še mitogensko (Mit) epruveto s

fitohemaglutininom A za preverjanje imunskega odziva preiskovanca. Najnovejša generacija testa QFT TB Gold Plus je nadgradnja starejše verzije in vsebuje dve antigeni epruveti – TB1 in TB2. Obe antigeni epruveti vsebujeta peptidne antigene, povezane s sklopom *M. tuberculosis* (12). Prva antigena epruveta TB1 vsebuje peptide ESAT-6 in CFP-10, ki v telesu sprožijo imunski odziv T-limfocitov CD4+. Druga antigena epruveta TB2 vsebuje dodatne lipide, ki stimulirajo imunski odziv tako T-limfocitov CD4+ kot CD8+. Obe vrsti celic sodelujeta pri obrambi telesa med okužbo z bacili TB preko sproščanja IFN- γ (12,13).

Namena našega prispevka sta retrospektivna analiza rezultatov testa QFT TB med leti 2008 in 2019 ter primerjava rezultatov z incidenco aktivne TB v Sloveniji. Sočasno želimo opozoriti na dejavnike, ki lahko privedejo do napačnih ali nejasnih rezultatov testa QFT TB.

2 Metode

Izvedli smo retrospektivno analizo rezultatov testa QFT TB med letoma 2008 in 2019. Test se je izvajal na vzorcih krvi, ki smo jih prejeli v Laboratorij za mikobakterije UKPBA Golnik. Skupno število prejetih vzorcev v tem času je bilo 29.352.

Raziskava je potekala v skladu z načeli, izraženimi v Helsinški deklaraciji, Oviedski konvenciji o človekovih pravicah in biomedicini ter Kodeksu medicinske deontologije Slovenije. Raziskava je bila odobrena s strani Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (št. 0120-94/2021/3, z dnem 25. 03. 2021).

2.1 Kontrola ustreznosti vzorcev in izvedba testa QuantiFERON (QFT) TB

Test QFT TB smo izvajali po navodilih proizvajalca (Qiagen, Hilden, Nemčija). V laboratorij smo prejeli tri (med 2008 in 2015) oziroma štiri (od 2015 naprej) epruvete za test QFT TB s krvjo preiskovancev, tako iz UKPBA Golnik kot od različnih zunanjih naročnikov iz celotne Slovenije.

Ob prejemu vzorcev smo najprej preverili njihovo ustreznost in neustrezne zavrnil. Primeri neustreznih vzorcev so nepravilno označeni vzorci, odvzem krvi v napačne epruvete, vzorci z nepravilno količino odvzete krvi, vzorci, pri katerih je od odvzema preteklo več kot 16 ur in vzorci, ki so bili med čakanjem na transport shranjeni v hladilniku. Vsi dejavniki, ki lahko vplivajo na rezultat testa QFT TB so zapisani v [Tabeli 1](#).

Po kontroli ustreznosti smo epruvete premešali osemkrat okoli daljše osi in jih nato 16-24 ur inkubirali pri 37 °C. Po končani inkubaciji smo epruvete centrifugirali (15 min pri 2727 rpm). Sledila je izvedba merjenja sproščenega IFN- γ z metodo ELISA (13).

2.2 Interpretacija rezultatov

Iz vzorca krvi vsakega preiskovanca smo po predhodni inkubaciji izmerili raven sproščenega IFN- γ iz treh (QFT TB-Gold) oziroma štirih (QFT TB-Gold Plus) epruvet – Nil, TB1, TB2 in Mit. Rezultat Nil, ki služi kot merjenje ozadja, smo odšteli od preostalih. Sledila je interpretacija rezultatov glede na količino sproščenega

Tabela 1: Predanalitski dejavniki in možni vplivi na rezultat testa QuantiFERON TB (QFT TB).

Predanalitski dejavnik	Možna posledica	Vir
Nezadostno razkuženo mesto odvzema krvi	lažno pozitiven rezultat	10,14
Odvzem krvi v hladne epruvete	lažno negativen rezultat nejasen rezultat	5
Količina odvzete krvi (opt. 0,8–1,2 mL) * < 0,8 mL	nezmožnost izvedbe testa	
* > 1,2 mL	lažno negativen rezultat nejasen rezultat	9,10
Neenakomerno mešanje epruvet	lažno negativen rezultat lažno pozitiven rezultat	9,10
Transport vzorca do laboratorija (> 6 ur)	nejasen rezultat lažno negativen rezultat	9,10,15
Transport vzorcev pri prenizki temperaturi	nejasen rezultat lažno negativen rezultat	5,10,16

Tabela 2: Interpretacija rezultatov testa QuantiFERON TB Gold in QuantiFERON TB Gold Plus. Povzeto po (13).

Rezultat testa QFT TB	Vrednosti sproščenega IFN- γ (IU/mL)
Negativen TB1 – Nil / TB2 – Nil Mit – Nil	< 0,35 > 0,50
Pozitiven TB1 – Nil / TB2 – Nil Mit – Nil	> 0,35 > 0,50
Nejasen Nil Mit – Nil	> 10 < 0,50

Legenda: Nil – vrednost IFN- γ iz ničelne epruvete; TB1 – Nil in TB2 – Nil – vrednost IFN- γ iz antigenskih epruvet, ki jim je odšteta vrednost Nil; Mit – Nil – vrednost IFN- γ v mitogenski epruveti, ki ji je odšteta vrednost Nil; QFT TB – QuantiFERON TB.

IFN- γ v epruvetah TB1 – Nil, TB2 – Nil in Mit – Nil. Možni rezultati testa so negativen, pozitiven in nejasen (Tabela 2).

Na podlagi lastnih opažanj smo dodali še rezultat negativen z zvezdico (neg*), ki predstavlja mejne vrednosti (0,25–0,35 IU/mL) in pri katerih priporočamo ponovitev testiranja. V naši raziskavi so omenjeni rezultati šteti kot negativni.

2.3 Retrospektivna analiza rezultatov rutinskih testiranj QuantiFERON (QFT) TB in rezultatov testa QFT TB pri bolnikih z aktivno TB

V analizo smo zajeli vse vzorce krvi, ki smo jih v laboratorij prejeli tako iz domače UKPBA Golnik kot od zunanjih naročnikov med 2008 in 2019. Rezultate smo anonimizirali, izračunali deleže pozitivnih, negativnih, nejasnih in zavrženih rezultatov testa QFT TB (enačba 1) ter jih primerjali po letih.

Enačba 1:

$$x_{\text{izid,leto}} = n_{\text{izid,leto}} / N_{\text{leto}}$$

$x_{\text{izid,leto}}$ – relativen delež specifičnega rezultata testa v specifičnem letu,

$n_{\text{izid,leto}}$ – število izidov specifičnega rezultata testa v specifičnem letu,

N_{leto} – število vseh prejetih vzorcev krvi v specifičnem letu.

Upad deleža pozitivnih rezultatov testa QFT TB (p) smo izračunali z enačbo 2.

Enačba 2:

$$p = X_{\text{QFT pozitiven,2019}} - X_{\text{QFT pozitiven,2008}} / X_{\text{QFT pozitiven,2008}}$$

Prav tako smo analizirali rezultate testa QFT TB pri bolnikih z aktivno TB. Podatke o bolnikih z aktivno TB smo pridobili iz Registra za TB UKPBA Golnik in preverili, pri koliko bolnikih je bil opravljen test QFT TB. Če je bilo pri posameznem bolniku odvzetih več vzorcev krvi za test QFT TB, smo upoštevali rezultat tistega testa, ki je bil opravljen najbližje datumu sprejema kužnine, iz katere smo potrdili aktivno TB, vendar največ tri mesece pred potrditvijo ali po njej.

Za bolnike s potrjeno aktivno TB in negativnim ali nejasnim rezultatom testa QFT TB smo iz Registra za TB Golnik prav tako pridobili podatke o bolnikovi klinični sliki, pridruženih boleznih in zdravljenju.

3 Rezultati

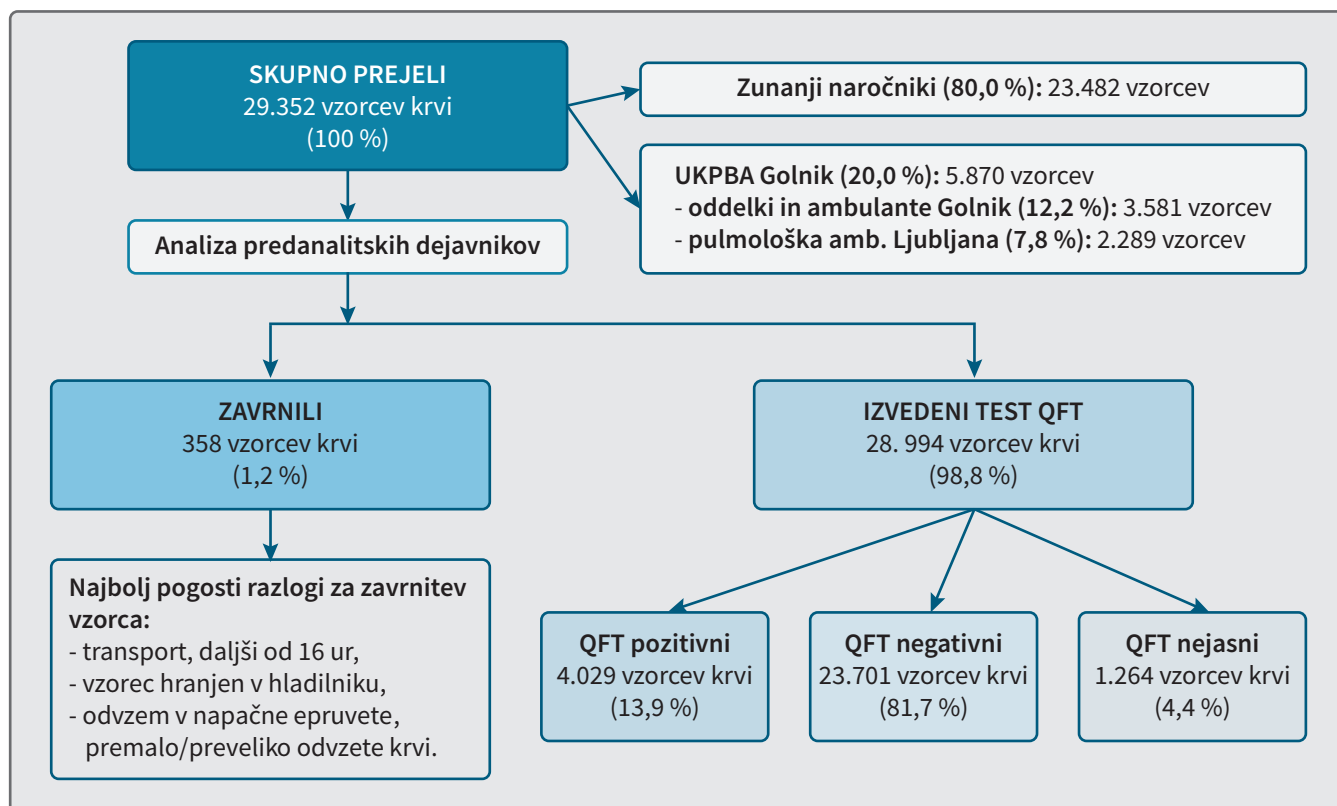
3.1 Kontrola ustreznosti vzorcev in analiza rezultatov rutinskih testiranj QuantiFERON (QFT) TB

V dvanajstletnem obdobju smo v Laboratorij za mikobakterije UKPBA Golnik prejeli 29.352 vzorcev krvi za test QFT TB, največ od zunanjih naročnikov iz zdravstvenih ustanov po Sloveniji (Slika 1). Med prejetimi so prevladovali vzorci iz pulmoloških, dermatoveneroloških, revmatoloških in gastroenteroloških oddelkov in ambulant.

Vzorci, pri katerih smo odkrili vpliv predanalitskih dejavnikov, in vzorce z nepopolnimi podatki na spremljajoči napotnici (npr. manjkajoč datum in ura odvzema) smo zavrnil. Delež zavrženih vzorcev med leti ostaja precej stalen in se giblje med najmanj 0,8 % in največ 1,9 % letno.

Delež pozitivnih rezultatov je bil najvišji leta 2008 z 20,8 % in najnižji leta 2019 z 10,7 %, kar kaže na padec okužb z LTBI za 10,1 procentno točko oziroma 48,6 % (Slika 2). Trend negativnih rezultatov testa QFT TB je pričakovano obraten od pozitivnih. Najvišji delež negativnih rezultatov smo zabeležili v letu 2019 pri 83,8 % in najnižjega v letu 2008, ko je znašal 66,8 % (Slika 2).

Največjo težavo pri odkrivanju LTBI predstavljajo nejasni (*angl.* indeterminate) rezultati testa QFT TB, pri katerih količina sproščenega IFN- γ v Mit-epruveti (pozitivna kontrola) ne preseže 0,5 IU/mL ali količina



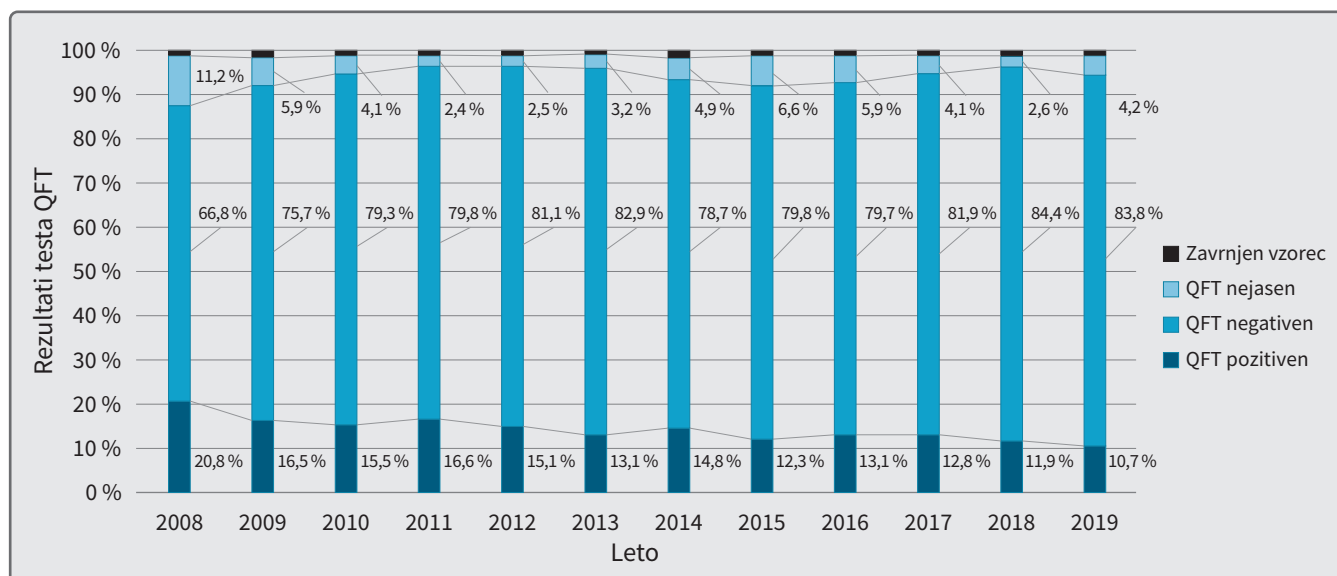
Slika 1: Shematski prikaz prejetih in zavrnjenih vzorcev krvi za test QuantiFERON (QFT) TB ter rezultati izvedenih preiskav v obdobju 2008–2019.

Legenda: QFT – QuantiFERON.

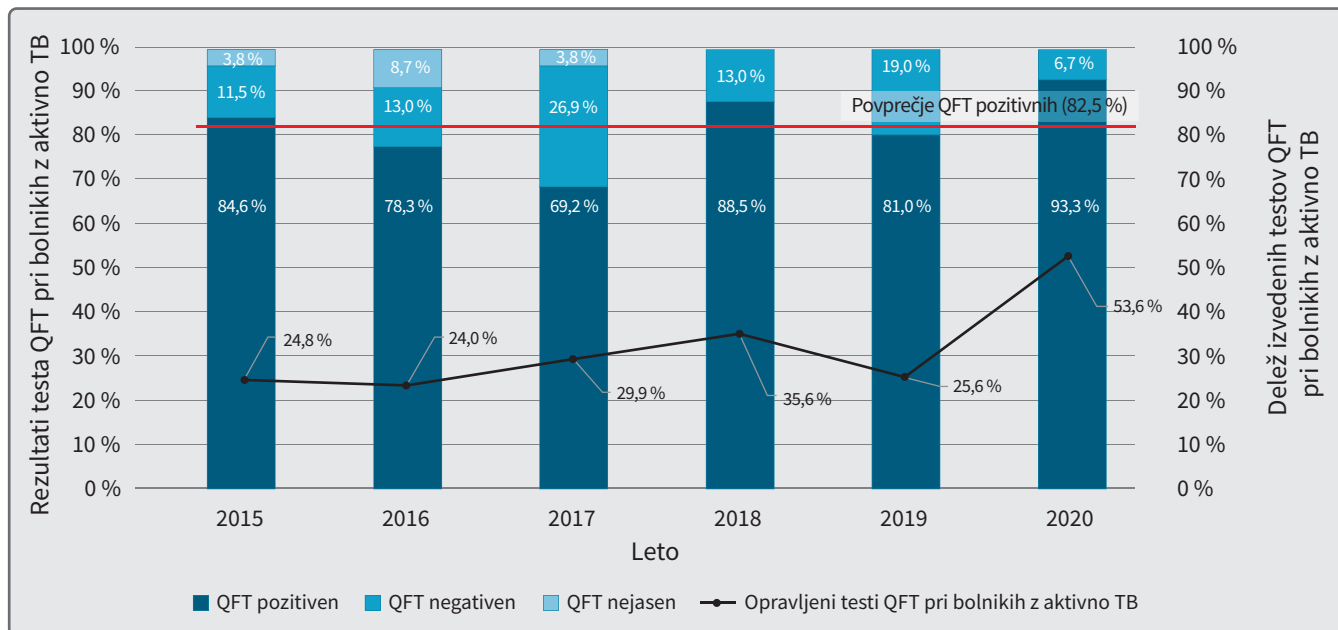
sproščenega IFN- γ v Nil-epruveti (negativna kontrola) preseže 10 IU/mL. Delež nejasnih rezultatov je v zadnjih dvanajstih letih nihal, povprečje obdobja 2008–2019 je 4,3 %. Največji je bil v letu 2008 z 11,2 % (93 vzorcev) in najnižji leta 2011 z 2,4 % (54 vzorcev) (Slika 2).

3.2 Analiza rezultatov testa QuantiFERON (QFT) TB pri bolnikih z aktivno tuberkulozo (TB)

Izmed 499 primerov aktivne oblike TB v Sloveniji med 2015 in 2020 je bil test QFT TB naročen pri 152



Slika 2: Grafični prikaz rezultatov testa QuantiFERON (QFT) TB med letoma 2008 in 2019.



Slika 3: Grafični prikaz rezultatov testa QuantiFERON (QFT) TB pri bolnikih z mikrobiološko dokazano aktivno obliko tuberkuloze (TB).

bolnikih (30,5 %). Najmanj jih je bilo opravljenih leta 2016 (24,0 %) in največ leta 2020 (53,6 %) (Slika 3).

Pri 126 bolnikih (82,9 %) z dokazano aktivno obliko TB je bil rezultat testa QFT TB pozitiven. Od tega je bil delež pozitivnih rezultatov testa QFT TB z 69,2 % (18 vzorcev) najnižji leta 2017 in z 93,3 % (28 vzorcev) najvišji leta 2020 (Slika 3).

Pri 26 bolnikih s potrjeno aktivno TB (17,1 %) je bil rezultat testa QFT TB negativen ali nejasen. Izmed teh je imelo 15 bolnikov pljučno TB (57,7 %), pet bolnikov pljučno in izvenpljučno TB (19,2 %), pet bolnikov samo izvenpljučno TB (19,2 %) in en bolnik miliarno TB (3,9 %). Izmed izvenpljučnih TB so kar štirje bolniki imeli TB bezgavk, pri dveh bolnikih je šlo za TB perikarditisa, dva bolnika sta imela kostno TB (TB hrbtenice) in po en bolnik kožno TB in TB plevre.

Rezultate smo primerjali še s pridruženimi boleznimi in zdravljenji. Deset od 26 bolnikov z aktivno TB (38,5 %) je prejelo kortikosteroide, biološka zdravila ali drugo obliko imunosupresivnih zdravil. Pet bolnikov (19,2 %) je imelo tudi druge pridružene bolezni ali stanja, kot so diabetes, kronična bolezen ledvic in alkoholizem. Pri šestih bolnikih z aktivno TB (23,1 %) nismo zasledili bolezni ali načinov zdravljenja, ki jih pogosto povezujemo z lažno negativnimi ali nejasnimi rezultati testa QFT TB.

3.3 Upad aktivne in latentne tuberkuloze v Sloveniji

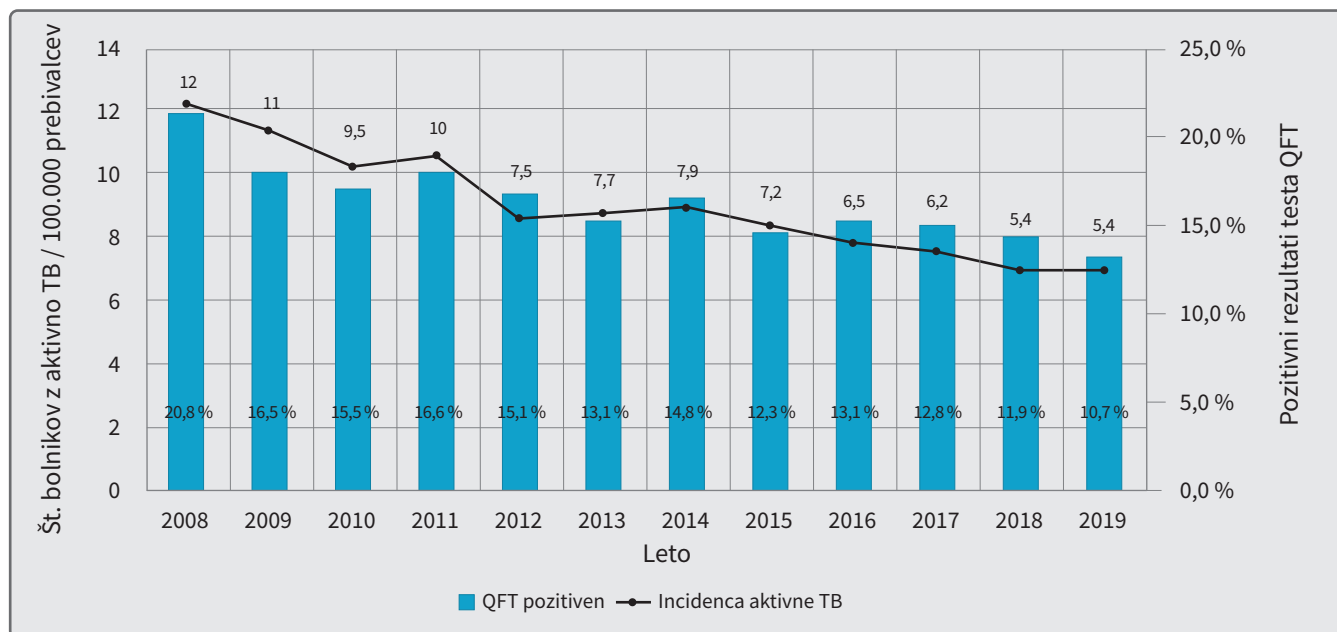
Analizirali smo tudi rezultate rutinskih testov QFT

TB primerjalno z incidenco aktivne TB v Sloveniji. Incidenca TB v Sloveniji z leti pada (11) (Slika 4). Med letoma 2008 in 2019 se je znižala za 55 % (9), za leto 2020 še ni dokončnih podatkov. Trendu padanja incidence aktivne TB sledi tudi upad deleža pozitivnih rezultatov testa QFT TB, ki se je v dvanajstih letih znižal za 48,6 %.

4 Razprava

Namena naše raziskave sta bila retrospektivna analiza rezultatov testa QFT TB v dvanajstletnem obdobju in primerjava rezultatov z incidenco aktivne TB v Sloveniji. Ugotovili smo, da se je v Sloveniji incidenca TB v zadnjih dvanajstih letih znižala za 55 % (11). Z našo raziskavo smo dokazali, da trendu padanja incidence aktivne TB sledi tudi upad LTBI. To je pričakovano, saj manj primerov aktivne TB pomeni manj rizičnih stikov in prenosa okužbe.

Izmed obravnavanih primerov aktivne TB med letoma 2015 in 2020 je bil test QFT TB opravljen samo pri 30,5 %, kar je relativno malo. Za diagnostiko pljučne TB pri odraslih namreč prvenstveno uporabljamo mikroskopski pregled, kultivacijo in molekularno-biološke teste (verižna reakcija s polimerazo oz. RT PCR). Prav tako je kultivacija edini način za razlikovanje med aktivno TB in LTBI. Rezultat testa QFT TB je pozitiven pri večini bolnikov z aktivno TB (povprečno 82,5 %), kar je primerljivo z drugimi raziskavami, ki navajajo od 65- do 100-odstotno občutljivost testa QFT TB (9). To nas ne sme zavesti, da ob negativnem rezultatu testa QFT TB



Slika 4: Grafični prikaz padanja incidence aktivne tuberkuloze (TB) in deleža pozitivnih rezultatov testa QuantiFERON (QFT) TB v Sloveniji med letoma 2008 in 2019. Incidenca aktivne TB povzeta po (11 in Register za TB Golnik).

prenehamo razmišljati o možni diagnozi TB (9,12). Test QFT TB je namreč pogosto negativen pri težjih oblikah TB, kot je tuberkulozni meningitis, miliarna TB, perikarditis in kostna TB (17).

Test QFT TB je zelo občutljiv na predanalitske dejavnike in na imunsko stanje oz. klinično sliko preiskovanca (18). Pravočasno odkritje LTBI je še posebej pomembno pri bolnikih, ki spadajo v rizično skupino za razvoj latentne v aktivno TB. To velikokrat otežujejo nejasni rezultati testa QFT TB, ki so pogosto nejasni ravno v omenjenih skupinah bolnikov (3,8,15).

Nejasni rezultati so tisti, ki imajo prenizek odziv v Mit-eproveti ($< 0,5$ IU/mL), katere notranjost je obdana s fitohemaglutininom A (PHA), ki sproži splošen imunski odziv (5,7). Odziv na PHA je ob strogem upoštevanju analitskih postopkov odvisen predvsem od funkcionalne integritete limfocitov ter zmožnosti sproščanja IFN- γ , ki se lahko spremeni zaradi različnih kliničnih stanj in posegov. Pogostost nejasnih rezultatov je višja pri ljudeh z bolezenskimi stanji kot pri zdravih ljudeh in je odvisna od terapije, ki jo bolnik prejema (biološka zdravila anti-TNF- α , antiretrovirusna terapija, steroidi in nesteroidna vnetje zavirajoča zdravila), starosti, imunoloških parametrov in bolezenskih stanj (5,8,15,18,19).

To pojasni precejšen del nejasnih rezultatov testa QFT TB, saj v zadnjih letih v laboratorij poleg vzorcev iz pulmoloških sprejmemo tudi veliko vzorcev iz gastroenteroloških, revmatoloških, dermatoloških in infektivnih oddelkov in ambulant, za namen preiskave pred uvedbo bioloških zdravil ali presaditvijo organov

(19). Velikokrat pa so nejasni, lažno pozitivni in lažno negativni rezultati testa QFT TB lahko tudi posledica predanalitskih dejavnikov (Tabela 1).

Če opazujemo delež nejasnih rezultatov po letih, jih je bilo daleč največ v letu 2008. Takrat smo začeli uporabljati test QFT TB-Gold, ki je po novem vseboval epruveto Mit za preverjanje imunskega odziva preiskovanca in ki je hkrati delovala kot indikator ustreznosti temperature transporta. To je še posebej pomembno, saj v naš laboratorij poleg vzorcev iz UKPBA Golnik sprejemamo tudi vzorce krvi iz različnih zdravstvenih ustanov iz bolj oddaljenih slovenskih mest, zaradi česar je težje vsakokrat zagotoviti njihov pravičen odvzem in transport (20). V naslednjih letih se je s stalnim nadzorom, navodili za pravičen odvzem in transport vzorcev, pregledovanjem epruvet ob sprejemu v laboratorij ter opozarjanjem in izobraževanjem medicinskih sester in kurirjev (20) delež nejasnih rezultatov znatno zmanjšal. V primerjavi z raziskavami iz tujine, ki pri rutinskem testiranju navajajo deleže nejasnih rezultatov med 5 in 40 %, pri testiranju zdravstvenih delavcev pa je ta delež povprečno 6 %, smo s povprečjem 4,3 % v zavidljivem položaju (15,18,21).

5 Zaključek

Z našo retrospektivno analizo rezultatov testa QFT TB smo potrdili, da delež pozitivnih rezultatov testa QFT TB v Sloveniji upada sočasno z upadom incidence aktivne TB. To je za nas dobra popotnica za nadaljnje

obvladovanje okužb z bacili TB. Pri izvajanju testa QFT TB se še vedno srečujemo z znatnim deležem nejasnih rezultatov, ki so posledica tako različnih terapij pred odvzemom krvi za test QFT TB (npr. imunosupresivi), klinične slike bolnika kot tudi predanalitskih dejavnikov. Če na prvi dve nimamo vpliva, smo prepričani, da lahko z natančnim upoštevanjem navodil za odvzem in transport krvi še bolj zmanjšamo vpliv predanalitskih dejavnikov in tako izboljšamo diagnostiko LTBI.

Občutljivost testa QFT TB pri dokazovanju aktivne TB se giblje okoli 80 %. To velja imeti v mislih pri uporabi testa QFT TB za diagnostiko aktivne TB (še posebno v primeru diagnostike zunajpljučne in otroške TB). Prav pri najtežjih oblikah TB (meningitis, miliarna, zunajpljučna TB) je namreč test QFT TB pogosto tudi lažno negativen.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- World Health Organization. Tuberculosis. Geneva: WHO; 2020 [cited 2021 Feb 11]. Available from: https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1.
- World Health Organization. Tuberculosis. Geneva: WHO; 2021 [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
- Kim OH, Jo KW, Park S, Jo YH, Kim MN, Sung H, et al. Comparison of the change in QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube results after preventive therapy for latent tuberculosis infection. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234700. DOI: [10.1371/journal.pone.0234700](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234700) PMID: 32544206
- Machuca I, Vidal E, de la Torre-Cisneros J, Rivero-Roman A. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018;36(6):366-74. DOI: [10.1016/j.eimc.2017.10.009](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.009)
- Herrera V, Yeh E, Murphy K, Parsonnet J, Banaei N. Immediate incubation reduces indeterminate results for QuantiFERON-TB Gold in-tube assay. *J Clin Microbiol*. 2010;48(8):2672-6. DOI: [10.1128/JCM.00482-10](https://doi.org/10.1128/JCM.00482-10) PMID: 20519472
- Song SE, Yang J, Lee KS, Kim H, Kim YM, Kim S, et al. Comparison of the tuberculin skin test and interferon gamma release assay for the screening of tuberculosis in adolescents in close contact with tuberculosis TB patients. *PLoS One*. 2014;9(7):e100267. DOI: [10.1371/journal.pone.0100267](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100267) PMID: 25020161
- Belliere J, Blancher A. QuantiFERON test interpretation in patients receiving immunosuppressive agents: an alert. *Eur Respir J*. 2017;49(4):1602102. DOI: [10.1183/13993003.02102-2016](https://doi.org/10.1183/13993003.02102-2016) PMID: 28381433
- Tebruegge M, de Graaf H, Sukhtankar P, Elkington P, Marshall B, Schuster H, et al. Extremes of age are associated with indeterminate QuantiFERON-TB gold assay results. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2694-7. DOI: [10.1128/JCM.00814-14](https://doi.org/10.1128/JCM.00814-14) PMID: 24829238
- Gaur RL, Pai M, Banaei N. Impact of blood volume, tube shaking, and incubation time on reproducibility of QuantiFERON-TB gold in-tube assay. *J Clin Microbiol*. 2013;51(11):3521-6. DOI: [10.1128/JCM.01627-13](https://doi.org/10.1128/JCM.01627-13) PMID: 23966505
- Banaei N, Gaur RL, Pai M. Interferon gamma release assays for latent tuberculosis: what are the sources of variability? *J Clin Microbiol*. 2016;54(4):845-50. DOI: [10.1128/JCM.02803-15](https://doi.org/10.1128/JCM.02803-15) PMID: 26763969
- World Health Organization. Tuberculosis profile: Afghanistan. Geneva: WHO; 2020 [cited 2021 Feb 11]. Available from: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22SI%22.
- Sodja E, Ažman S, Žolnir-Dovč M. Laboratorijska diagnostika latentne tuberkuloze – 11-letne izkušnje s testom QuantiFERON. In: Petrovec M, ur. Okužbe dihal: zbornik predavanj. Ljubljana: Medicinski razgledi; 2016. pp. 21-9.
- Qiagen QuantiFERON-TB Gold Plus ELISA Package Insert. Hilden: Qiagen; 2021 [cited 2021 Feb 2]. Available from: http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/English_QFTPlus_ELISA_R04_022016.pdf.
- Gaur RL, Banaei N. Inoculation of QuantiFERON-TB tubes with skin microbiota causes false-positive results. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(7):834-7. DOI: [10.1164/rccm.201406-1041LE](https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1041LE) PMID: 25271749
- Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, Doucette K, Shokoples S, Peleg AY, et al. Comparison of quantiferon-TB gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007;7(12):2797-801. DOI: [10.1111/j.1600-6143.2007.02011.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.02011.x) PMID: 17941955
- Jarvis J, Gao Y, de Graaf H, Hughes S, Allan RN, Williams A, et al. Environmental temperature impacts on the performance of QuantiFERON-TB Gold In-Tube assays. *J Infect*. 2015;71(2):276-80. DOI: [10.1016/j.jinf.2015.04.004](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.004) PMID: 25869537
- Kim YJ, Kang JY, Kim SI, Chang MS, Kim YR, Park YJ. Predictors for false-negative QuantiFERON-TB Gold assay results in patients with extrapulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):457. DOI: [10.1186/s12879-018-3344-x](https://doi.org/10.1186/s12879-018-3344-x) PMID: 30200884
- Yun JW, Chung HS, Koh WJ, Chung DR, Kim YJ, Kang ES. Significant reduction in rate of indeterminate results of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test by shortening incubation delay. *J Clin Microbiol*. 2014;52(1):90-4. DOI: [10.1128/JCM.01547-13](https://doi.org/10.1128/JCM.01547-13) PMID: 24153122
- Žolnir-Dovč M, Svetina P. Kako daleč smo v diagnostiki latentne in aktivne tuberkuloze pri imunsko kompromitiranem bolniku? In: Svetina P, Košnik M, Marčun R, ur. Zbornik srečanja: 3. mednarodni simpozij o tuberkulozi in respiratornih okužbah; 22. slovenski posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB). 2017 Mar 23-24; Golnik, Slovenija. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo; 2017.
- Žolnir-Dovč M. Testi IGRA in vloga laboratorija v diagnostiki latentne tuberkuloze. In: Fležar M, Marčun R, Svetina P, ur. Zbornik sestanka: 20. redni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB) v Sloveniji. 2015 Mar 20; Golnik, Slovenija. Golnik: Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo; 2015.
- Miranda C, Yen-Lieberman B, Terpeluk P, Tomford JW, Gordon S. Reducing the rates of indeterminate results of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test during routine preemployment screening for latent tuberculosis infection among healthcare personnel. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(3):296-8. DOI: [10.1086/595732](https://doi.org/10.1086/595732) PMID: 19199532