

Utveckling och utvärdering av nya diagnostiska tester för tuberkulos (tbc)

Bakgrund

En tredjedel av jordens befolkning uppskattas bära på latent tbc, en vilande form av tbc. 10 % av dessa individer kommer att insjukna i aktiv tbc. I Sverige finns en ökad spridning av tbc främst bland nyanlända immigranter från högendemiska länder, men vi har även upplevt flera utbrott på daghem/skolor. Risker att insjukna är störst efter nysmitta, men dessa patienter kan för närvarande inte identifieras på ett säkert sätt. Tuberkulintestet (PPD) är en vedertagen metod men ospecifik pga. korsreaktion med BCG vaccination eller infektion med andra miljömykobakterier. Den kan inte heller skilja mellan aktiv tbc, ny latent tbc, gammal latent tbc eller bara ett immunologiskt minne efter tidigare exposition. Interferon- γ release assays (IGRA) är nya immunologiska tester som är tbc specifika, men dessa kan liksom PPD inte heller skilja mellan de olika stadierna av tbc. Ett annat problem är att det inte finns någon referensmetod för latent tbc att jämföra sina testresultat med, då man per definition inte kan direkt påvisa några bakterier. Det finns således ett stort behov av att utveckla nya tester för att diagnosticera latent tbc för att kunna erbjuda förebyggande behandling till rätt patienter och på detta sätt minska fortsatt smittspridning. Vidare finns ett stort globalt behov av ett patientnära och lätt test för påvisning av aktiv tbc. Nuvarande diagnostik baseras ofta på mikroskopi, PCR och odling av sputum eller annat material. Detta material kan ofta vara svårt att producera ffa hos barn och diagnostiken är beroende av hög kompetens och sofistikerad laboratorieutrustning. Detta leder till att aktiv tbc kan missas med konsekvenser för patienten och vidare smittspridning eller å andra sidan överbehandling med risk för biverkningar och resistensproblematik som följd.

Pågående studier:

1) Teoretisk modell för att beräkna risken för gammal respektive ny tbc smitta

Bakgrund: Idag finns ingen säker metod för att säkerställa latent tbc. En bedömning bygger på klinikerns sammantagna bedömning av olika epidemiologiska riskfaktorer och resultat på PPD, IGRA och lungröntgen. Den epidemiologiska bedömningen är ofta svår och godtycklig och det finns ett behov av en standardiserad modell med ett tydligt, kvantitativt riskutfall.

Syfte: Att utarbeta en matematisk modell för att värdera en persons risk att bära på en gammal respektive en ny tbc smitta utifrån epidemiologiska riskfaktorer. Denna risk ska sedan utvärderas gentemot de gamla tester (PPD, IGRA) och nya markörer för latent tbc, för att i framtiden förhoppningsvis kunna användas i kombination i klinisk praxis.

Metod: Sammanställning av litteraturstudier och registerdata, samt matematisk och statistisk bearbetning.

2) Nya markörer för gammal respektive ny latent tbc hos kontakter till smittsamma patienter med lung-tbc

Bakgrund: FASCIA är en ny metod utvecklad på Smittskyddsinstitutet (SMI) för långtidsstimulering med ett flertal tbc specifika proteiner eller glykolipider, där vi kan studera immunförsvaret i form av celldelning i en flödescytometer och analysera produktion av utvalda cytokiner.

Syfte: Att utvärdera huruvida FASCIA är en användbar och mer specifik metod än PPD och IGRA för att detektera sann sann latent tbc, samt skilja mellan aktiv och latent infektion samt gammal och ny smitta.

Metod: Flertalet nya tbc markörer kommer att analyseras och jämföras med riskmodellen, PPD och IGRA hos 166 kontakter till patienter med smittsam lung-tbc. Testpersonerna har följts upp och testats vid ytterligare två tillfällen (2 och 6 mån).

3) Nya markörer för latent tbc hos reumatologpatienter inför immunsupprimerande behandling

Bakgrund: Reumatoid artrit (RA), liksom flera andra sjukdomar, innebär i sig en viss immunsuppression och ökad risk för aktivering av en latent tbc. Denna risk ökar dessutom avsevärt i samband med insättande av ex högdos kortison och inte minst TNF-alfa blockad. Därav screenas dessa patienter för latent tbc innan behandlingsstart, men epidemiologisk anamnes är ofta svår att värdera och PPD/IGRA är oftare falskt negativa hos denna patientgrupp, då testerna bygger på ett fungerande immunsvär.

Syfte: Att utvärdera huruvida tetrameranalys av tidigare aktiverade tbc-specifika T-celler är en säkrare metod för RA-patienter för att påvisa latent tbc.

Metod: Tetrameranalys, liksom PPD, IGRA och lungröntgen, kommer att utföras på ca 100 RA patienter med någon epidemiologisk riskfaktor i den epidemiologiska screeningen. Testpersonerna följs sedan upp och testas vid ytterligare tre tillfällen (2, 4, 6, 9 mån) efter behandlingsstart.

4) Patientnära snabbtest i urin för att påvisa aktiv och latent tbc

Bakgrund: LAM är en glykolipid i tbc-bakteriens skal som vid bakteriesönderfall kan påvisas i olika grad i urinen, sputum och blodet. Urinprov är ett lättillgängligt provmaterial även för barn och kan även användas vid extrapulmonell tbc. Vi har nu utvecklat och optimerat ett test för att påvisa LAM i urin, med god sensitivitet och specificitet i en pilotstudie av patienter med aktiv tbc (Hamasur B et al. PLoS One. 2015 Apr 23;10(4)).

Syfte: Att utvärdera huruvida det nya u-LAM testet är en säker metod för att detektera aktiv och latent tbc.

Metod: LAM analys i urin och sputum, liksom PPD, IGRA, FASCIA och sputumodlingar, kommer att utföras på patienter som utreds för tbc på

infektionsmottagningen på Karolinska sjukhuset. Patienter som visar sig ha en aktiv eller latent tbc kommer att följas upp och testas vid ytterligare tre tillfällen (2 veckor, 2 och 6 mån) efter behandlingsstart med tuberkulostatika.

5) Tolkning av QuantiFERON (QFT) gråzonresultat

Bakgrund: QFT, det vanligaste IGRA-testet, ger ibland resultat nära cut-off (0,35) som då är svåra att tolka. Från lab rekommenderas att provet tas om när resultatet hamnar i en gråzon som är arbiträrt uppskattad till 0,2-0,99.

Syfte: Att bättre kunna tolka resultat i gråzonen och avgöra om upprepade provtagning är av värde.

Metod: Vi kommer att titta på flera års resultat från lab i Linköping, Malmö, Karolinska och på SMI där provtagning upprepats för att se hur många som slår om till tydligt positivt eller negativt resultat samt hur många som fortsatt har ett resultat i gråzonen. Vi kommer också att kontrollera mot TB-registret om några av dessa individer bedömts ha aktiv TB.

Studieansvariga:

Dr Judith Bruchfeld, MD, PhD, Infektionskliniken KS
Docent Hans Gaines, MD, PhD, Folkhälsomyndigheten.
Professor Gunilla Källenius, MD, PhD, KI
Dr Gabrielle Fröberg, MD, PhD, Infektionskliniken KS
Dr Jerker Jonsson, MD, doktorand, Infektionskliniken KS/Folkhälsomyndigheten
Dr Emilie Wahren Borgström, MD, doktorand, Infektionskliniken KS
Dr Anna westman, MD, doktorand, Infektionskliniken KS
Dr Lina Davies Forsman, MD, doktorand, Infektionskliniken KS