

XLVIII CONGRESSO NAZIONALE AMCLI

Rimini, 9-12 Novembre 2019

Quantiferon-TB Gold Plus: il punto di vista del clinico

Dott.ssa Marina Tadolini

U.O. Malattie Infettive

Policlinico S. Orsola-Malpighi

Università di Bologna

WORKSHOP DIASORIN

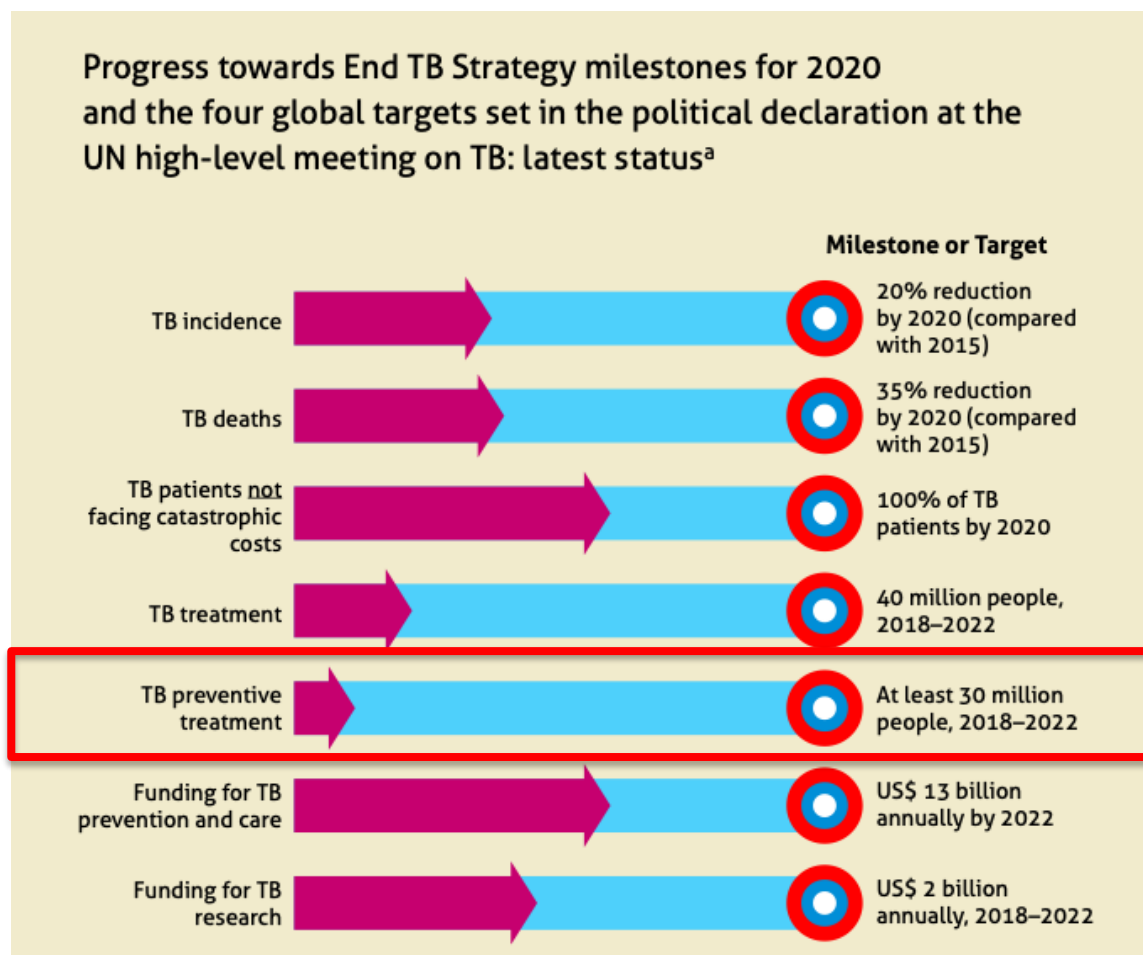
Rimini - 10 Novembre 2019

THE END TB STRATEGY





“Prevention of active TB disease by treatment of LTBI is a critical component of the WHO End TB Strategy, aimed to TB elimination”

Progress toward End TB Strategy



The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis

Adam Cohen ^{1,8}, Victor Dahl Mathiasen ^{2,3,8}, Thomas Schön^{4,5} and Christian Wejse^{3,6,7}

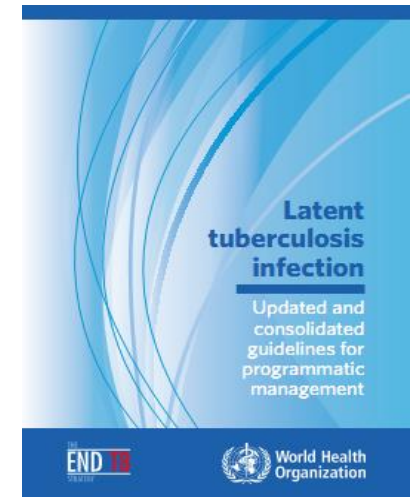
Among 3280 studies screened, we included 88 studies from 36 countries with 41 IGRA (n=67167) and 67 TST estimates (n=284644). The global prevalence of LTBI was 24.8% (95% CI 19.7–30.0%) and 21.2% (95% CI 17.9–24.4%), based on IGRA and a 10-mm TST cut-off, respectively. The prevalence estimates correlated well to WHO incidence rates ($R_s=0.70$, $p<0.001$).

In the first study of the global prevalence of LTBI derived from both IGRA and TST surveys, we found that one-fourth of the world's population is infected. This is of relevance, as both tests, although imperfect, are used to identify individuals eligible for preventive therapy. Enhanced efforts are needed targeting the large pool of latently infected individuals, as this constitutes an enormous source of potential active tuberculosis.

Chi deve essere sottoposto a screening e trattamento per infezione tubercolare latente?

Screening e trattamento devono essere fatti in modo SISTEMATICO nei seguenti gruppi:

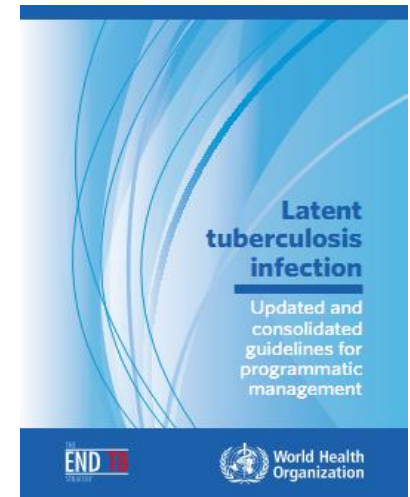
- *Soggetti con infezione da HIV*
 - *Contatti di casi di TB polmonare*
 - *Pazienti candidati ad anti-TNF*
 - *Soggetti candidati a trapianto di organo solido o di midollo*
 - *Pazienti emodializzati*
 - *Pazienti con diagnosi di silicosi*
- + *Soggetti con esiti fibrotici riconducibili a TB non trattata o storia di trattamento antitubercolare inadeguato*



Chi deve essere sottoposto a screening e trattamento per infezione tubercolare latente?

Screening e trattamento possono essere CONSIDERATI nei seguenti gruppi:

- *Operatori sanitari*
- *Migranti provenienti da paesi ad alta endemia*
- *Soggetti reclusi in istituti di correzione e pena*
- *Tossicodipendenti attivi*
- *Soggetti senza fissa dimora*

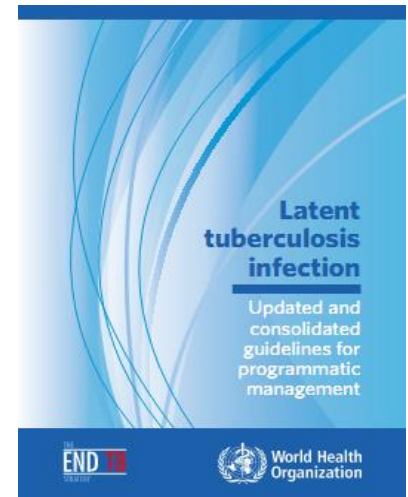


Chi deve essere sottoposto a screening e trattamento per infezione tubercolare latente?

Screening per ITL non è raccomandato
nei seguenti gruppi:

- *Soggetti con diabete*
- *Soggetti con abuso alcolico*
- *Fumatori*
- *Soggetti con malnutrizione*

(A meno che essi non appartengano ai gruppi precedenti)



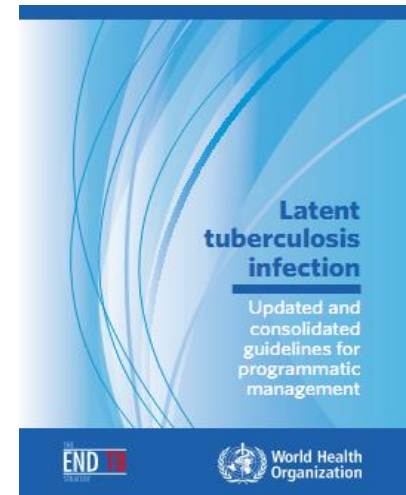
Test di screening per infezione tubercolare latente

- Either a tuberculin skin test (TST) or interferon-gamma release assay (IGRA) can be used to test for LTBI. (*Strong recommendation, very low-quality evidence. New recommendation*)

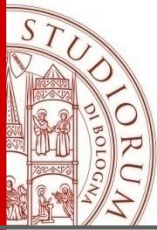
Remark: The availability and affordability of the tests will determine which will be chosen by clinicians and programme managers. Neither TST nor IGRA can be used to diagnose active TB disease nor for diagnostic workup of adults suspected of having active TB.

- People living with HIV who have a positive test for LTBI benefit more from preventive treatment than those who have a negative LTBI test; LTBI testing can be used, where feasible, to identify such individuals. (*Strong recommendation, high-quality evidence. Existing recommendation*)
- LTBI testing by TST or IGRA is not a requirement for initiating preventive treatment in people living with HIV or child household contacts aged < 5 years. (*Strong recommendation, moderate-quality evidence. Updated recommendation*)

Source of existing recommendation: Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva; World Health Organization; 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).



The comparison of TST and IGRA in the same population does not provide strong evidence that one test should be preferred over the other for predicting progression to active TB disease. TST may require significantly fewer resources than IGRA and may be more familiar to practitioners in resource-constrained settings; however, recurrent global shortages and stock-outs of TST reduce prospects for its scale-up in the programmatic management of LTBI.



Limiti dei test TST e IGRA

- Test positivo non discrimina tra infezione tubercolare latente e TB attiva -> per porre diagnosi di ITL è necessario innanzitutto escludere una TB attiva!
- Test positivo non discrimina tra TB attiva e TB guarita, né tra infezione recente o pregressa -> non è in grado di individuare, su base individuale, i soggetti a rischio di progressione a TB attiva
- Test negativo non esclude TB attiva.

IGRA:

- Range dubbio tra 0.20 UI/ml e 0.70 UI/ml in TB1 e TB2
- Test indeterminato

Casi clinici

Caso clinico 1



- 44 anni, F, originaria della Romania, in Italia dal 2005
- Anamnesi personale e familiare negative per TB
- Frequenta corso OSS → screening sanitario
- Mantoux positiva (15 mm)

Infezione tubercolare (metodica QuantiferonTB-PLUS)

RISULTATO	POSITIVO		
Antigeni TB1 (CD4+)	5.02	UI/mL	< 0.35 UI/ml
Antigeni TB2 (CD4+ CD8+)	5.21	UI/mL	< 0.35 UI/ml
Controllo Negativo	0.11	UI/mL	<= 8 UI/ml
Valutazione Mitogeno	13.82	UI/mL	>= 0.50 UI/ml

- RX torace: non lesioni parenchimali in atto
- Asintomatica
- EE: emocromo nei limiti, VES 20 mm/h, assetto epatico e renale nn, test HIV neg
- Si propone terapia ITL con 3 RH

Caso clinico 2



- 34 anni, F, originaria della Moldavia, in Italia dal 2006
- Anamnesi personale e familiare negative per TB
- Frequenta corso OSS → screening sanitario
- Mantoux positiva (15 mm)

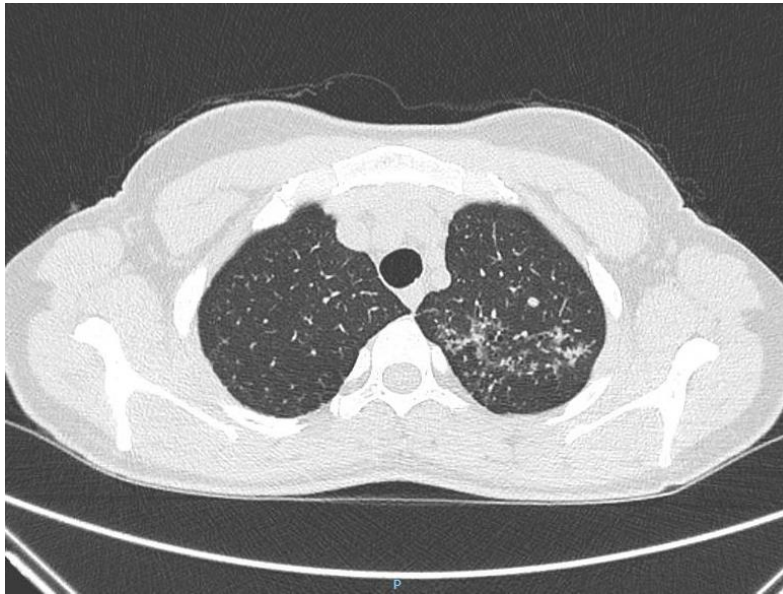
Infezione tubercolare (metodica QuantiFERON-TB-PLUS)

RISULTATO	POSITIVO		
Antigeni TB1 (CD4+)	10.24	UI/mL	< 0.35 UI/ml
Antigeni TB2 (CD4+ CD8+)	11.70	UI/mL	< 0.35 UI/ml
Controllo Negativo	2.08	UI/mL	≤ 8 UI/ml
Valutazione Mitogeno	14.31	UI/mL	≥ 0.50 UI/ml

Rx torace: *modesto versamento pleurico destro che occupa il seno costo frenico posteriore e parzialmente il laterale, modesti fenomeni disventilatori-atelettasici a carico del lobo inferiore destro*

Asintomatica

EE: emocromo nei limiti, VES 30 mm/h, assetto epatico e renale nn, test HIV neg



HRCT torace: *“a livello del segmento apico-dorsale del L5 presenza di numerose millimetriche formazioni nodulari parzialmente confluenti con aspetti di tree in bud e di alcuni irregolari addensamenti parenchimali in sede subpleurica apicale...”*

FBS con BL: BAAR neg, Xpert MTB/RIF Ultra: trace calls, esame colturale per *M. tuberculosis* positivo (ceppo TOTI-S)

Inizia terapia antitubercolare: 2RHZE/4RH

Caso clinico 3



- Paziente di 15 anni, nata in Italia, anamnesi patologica negativa
- Contatto di caso di TB polmonare smear + (compagna di classe)
- Mantoux positiva (20 mm)

Materiale: 1-Sangue

[6] Infezione tubercolare (metodica QuantiferonTB-PLUS)

RISULTATO		POSITIVO		
[6]	Antigeni TB1 (CD4+)	3.96	UI/mL	< 0.35 UI/ml
[6]	Antigeni TB2 (CD4+ CD8+)	6.29	UI/mL	< 0.35 UI/ml
[6]	Controllo Negativo	0.05	UI/mL	<= 8 UI/ml
[6]	Valutazione Mitogeno	3.73	UI/mL	>= 0.50 UI/ml

- Rx torace: negativo
- Asintomatica
- EE: emocromo, VES, assetto epatico nella norma, test HIV neg
- Terapia ITL con 3 RH, sospesa per intolleranza. Rechallenge con 4 R

TB2 - TB1 > 0.6 UI/ml espressione di contatto recente?

Altri contatti dello stesso caso

- **Studenti**

età	Esito	Nil	TB1	TB2	Mitogeno	TB2-TB1
17	Positivo	0.08	6.44	6.19	7.94	-0.25
17	Positivo	0.02	7.28	8.34	7.7	1.06
16	Positivo	0.27	7.6	9.28	7.66	1.68
16	Positivo	0.17	4.33	3.29	7.51	-1.04
16	Positivo	0.06	3.89	4.5	7.67	0.61

- **Docenti**

età	Esito	Nil	TB1	TB2	Mitogeno	TB2-TB1
66	Positivo	0.09	4.89	4.97	7.37	0.08
32	Positivo	0.03	1.38	1.56	8.07	0.18

Caso clinico 4



- Migrante di 16 anni, originario del Senegal
- Giunto a Bologna a Maggio 2017 dopo viaggio attraverso Mauritania, Algeria, Marocco, Spagna.

- Mantoux positiva (13 mm)

[6] Infezione tubercolare (metodica QuantiferonTB-PLUS)

RISULTATO	POSITIVO		
[6] Antigeni TB1 (CD4+)	0.36	UI/mL	< 0.35 UI/ml
[6] Antigeni TB2 (CD4+ CD8+)	0.64	UI/mL	< 0.35 UI/ml
[6] Controllo Negativo	0.16	UI/mL	<= 8 UI/ml
[6] Valutazione Mitogeno	12.42	UI/mL	>= 0.50 UI/ml

- Rx torace: negativo
- Asintomatico
- EE: emocromo nei limiti, VES e assetto epatico nn, test HIV negativo

TB1 e TB2 in range dubbio: come comportarsi?

Inquadramento clinico-epidemiologico

- Si propone terapia ITL con 3 RH

Caso clinico 5



- Paziente di 18 anni, nato in Italia, studente
- In anamnesi viaggi in Marocco (padre marocchino, madre italiana)
- Asma bronchiale e dermatite atopica, trattato con ciclosporina e candidato ad anti-TNF (farmaco sperimentale)

[6] Infezione tubercolare (metodica QuantiferonTB-PLUS)

RISULTATO		POSITIVO		
<i>Attenzione: valore vicino al cutoff. Si consiglia di ripetere il test tra un mese per conferma.</i>				
[6]	Antigeni TB1 (CD4+)	0.36	UI/mL	< 0.35 UI/ml
[6]	Antigeni TB2 (CD4+ CD8+)	0.61	UI/mL	< 0.35 UI/ml
[6]	Controllo Negativo	0.03	UI/mL	<= 8 UI/ml
[6]	Valutazione Mitogeno	12.28	UI/mL	>= 0.50 UI/ml

- Rx torace: negativo
- Asintomatico
- EE: emocromo, VES e assetto epatico nella norma, test HIV neg

TB1 e TB2 in range dubbio: come comportarsi?

Inquadramento clinico-epidemiologico

- Terapia ITL con INH, dopo 4 settimane inizia anti-TNF.

Caso clinico 6



- Paziente di 23 anni, originario del Senegal, in Italia da Aprile 2016 (via Libia)
- Dopo l'arrivo in Italia diagnosi di IRC terminale con necessità di trattamento dialitico, candidato a trapianto renale

[6] Infezione tubercolare (metodica QuantiferonTB-PLUS)

	RISULTATO	POSITIVO		
[6]	Antigeni TB1 (CD4+)	0.53	UI/mL	< 0.35 UI/ml
[6]	Antigeni TB2 (CD4+ CD8+)	0.40	UI/mL	< 0.35 UI/ml
[6]	Controllo Negativo	0.08	UI/mL	<= 8 UI/ml
[6]	Valutazione Mitogeno	17.26	UI/mL	>= 0.50 UI/ml

- Rx torace e HRCT torace: non segni compatibili con TB attiva.
- Asintomatico
- EE: emocromo, VES e assetto epatico nella norma, test HIV neg

TB1 e TB2 in range dubbio: come comportarsi?

Inquadramento clinico-epidemiologico

- Terapia ITL con INH, sospeso per intolleranza, rechallenge con 4 R

Caso clinico 7



- Paziente di 35 anni, originario dal Bangladesh, in Italia dal 2014
- Anamnesi personale e familiare negative per TB
- Spondiloartrite in terapia con salazopirina
- Candidato ad anti-TNF
- Quantiferon-GIT del 30/9/16

[6] Diagnosi immunologica di infez. tubercolare QuantiFERON-TB

RISULTATO		NEGATIVO	
	Antigeni specifici di M. tuberculosis	0.1	UI/mL ≥ 0.35 UI/ml
[6]	Controllo Negativo	0.12	UI/mL ≤ 8 UI/ml
[6]	Valutazione Mitogeno	> 10	UI/mL ≥ 0.50 UI/ml

- Si esclude infezione tubercolare latente.
- Il paziente però non inizia il biologico e prosegue terapia in corso.

Caso clinico 7



- Per un peggioramento della sintomatologia, 8 mesi dopo si riprende in considerazione anti-TNF. Ripete Quantiferon (Plus) il 29/5/17

[6] Infezione tubercolare (metodica QuantiferonTB-PLUS)

RISULTATO		POSITIVO		
[6]	Antigeni TB1 (CD4+)	0.23	UI/mL	< 0.35 UI/ml
[6]	Antigeni TB2 (CD4+ CD8+)	0.77	UI/mL	< 0.35 UI/ml
[6]	Controllo Negativo	0.17	UI/mL	<= 8 UI/ml
[6]	Valutazione Mitogeno	15.68	UI/mL	>= 0.50 UI/ml

- Rx torace: accentuazione della trama in assenza di chiare lesioni focali polmonari. Piccolo focale ispessimento pleurico in sede sovraclaveare destra.
- HRCT torace: esclusa TB attiva
- Asintomatico
- EE: emocromo nei limiti, VES 68, assetto epatico e renale nn, test HIV neg
- Terapia ITL con INH. Dopo 4 settimane inizia anti-TNF.

Caso clinico 8



- Paziente italiano di 25 anni, studente universitario
- Anamnesi personale e familiare negativa per TB
- Non viaggi/soggiorno in paesi ad alta incidenza
- Candidato a OLT per atresia vie biliari

Materiale: 1-Sangue

[6] Infezione tubercolare (metodica QuantiferonTB-PLUS)

RISULTATO		INDETERMINATO	
<i>All'attenzione del medico curante: il risultato indeterminato di questo test potrebbe indicare una insufficiente risposta immunitaria del paziente. Se non noti i motivi di immunodepressione, si consiglia di ripetere il test per conferma.</i>			
[6]	Antigeni TB1 (CD4+)	0.0	UI/mL < 0.35 UI/ml
[6]	Antigeni TB2 (CD4+ CD8+)	0.01	UI/mL < 0.35 UI/ml
[6]	Controllo Negativo	0.09	UI/mL <= 8 UI/ml
[6]	Valutazione Mitogeno	0.27	UI/mL >= 0.50 UI/ml

- Rx e HRCT torace : negativi (non esiti)
- Asintomatico
- EE: emocromo, VES nella norma, test HIV neg
- GOT 164 U/L, GPT 118 U/L, GGT 169 U/L, FA 350 U/L, bil. tot. 26.90 mg/dl
- Si richiede ripetizione test

Caso clinico 8



[6] Infezione tubercolare (metodica QuantiferonTB-PLUS)

RISULTATO		INDETERMINATO		
[6]	Antigeni TB1 (CD4+)	0.01	UI/mL	< 0.35 UI/ml
[6]	Antigeni TB2 (CD4+ CD8+)	0.01	UI/mL	< 0.35 UI/ml
[6]	Controllo Negativo	0.05	UI/mL	<= 8 UI/ml
[6]	Valutazione Mitogeno	0.30	UI/mL	>= 0.50 UI/ml

Test ripetutamente indeterminato: come comportarsi?

Inquadramento clinico-epidemiologico

- Rischio epidemiologico di ITL viene ritenuto trascurabile
- Rapporto rischio eventi avversi/beneficio non favorevole
- NON viene avviata alcuna terapia preventiva

Caso clinico 9



54 anni, M, italiano

APR: circa 20 anni fa trattato con IFN per epatopatia HCV-relata

Settembre 2016: lombalgia acuta -> idroureteronefrosi sx per cui posiziona stent ureterale (rimosso in ottobre 2016)

[9/9/2016] RM addome: idronefrosi sn con minimo ispessimento della pelvi renale sn; vescica con ispessimento della parete postero laterale sn con sospetta lesione produttiva”

[13/9/2016] HRCT torace: “...multipli noduli polmonari bilaterali...”

[16/09/2016] FBS con BL: BAAR neg, Xpert MTB/RIF neg, esame colturale per M. tuberculosis neg

[6] Diagnosi immunologica di infez. tubercolare QuantiFERON-TB

RISULTATO

NEGATIVO

Attenzione: valore vicino al cutoff. Si consiglia di ripetere il test tra un mese per conferma.

Antigeni specifici di M. tuberculosis

0.25

UI/mL

≥ 0.35 UI/ml

[6] Controllo Negativo

0

UI/mL

≤ 8 UI/ml

[6] Valutazione Mitogeno

> 10

UI/mL

≥ 0.50 UI/ml



[6/4/2017]: “...stabilità morfodimensionale e numerica delle numerose lesioni solide parenchimali in entrambi i campi polmonari...si associano diffusi aspetti di tree in bud...”

[13/4/2017] esegue test Quantiferon

Infezione tubercolare (metodica QuantiferonTB-PLUS)

RISULTATO **NEGATIVO**

Attenzione: valore vicino al cutoff. Si consiglia di ripetere il test tra un mese per conferma.

Antigeni TB1 (CD4+)	0.35	UI/mL	< 0.35 UI/ml
Antigeni TB2 (CD4+ CD8+)	0.25	UI/mL	< 0.35 UI/ml
Controllo Negativo	0.12	UI/mL	≤ 8 UI/ml
Valutazione Mitogeno	14.90	UI/mL	≥ 0.50 UI/ml

Caso clinico 9



[13/04/2017] FBS con BL: ricerca BAAR neg, Xpert MTB/RIF pos RIF-S, esame colturale positivo per *M. tuberculosis* (ceppo TOTI-S)

[16/4/2017] esame urine: BAAR +---, Xpert MTB/RIF pos RIF-S, esame colturale positivo per *M. tuberculosis*

[16/04/2017] inizia terapia antitubercolare specifica (2RHZE, 4RH)

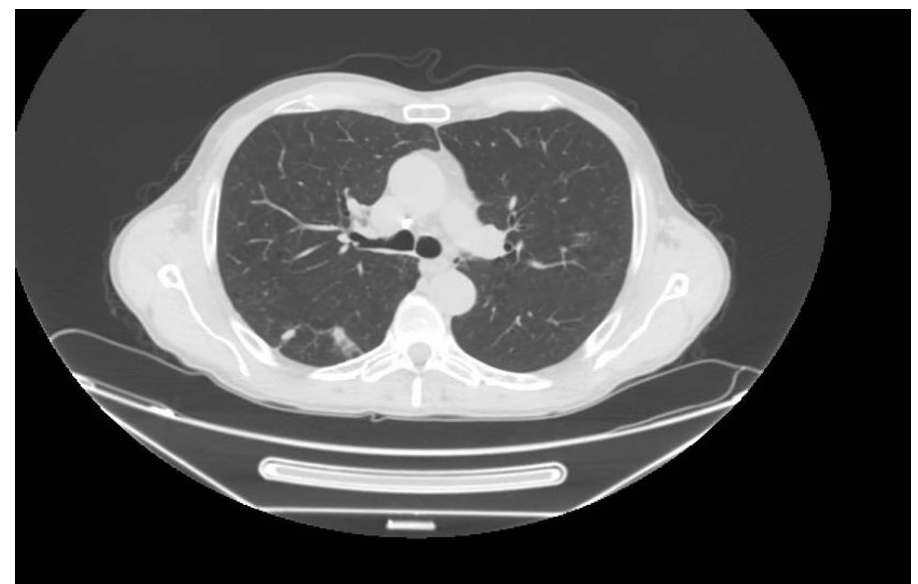
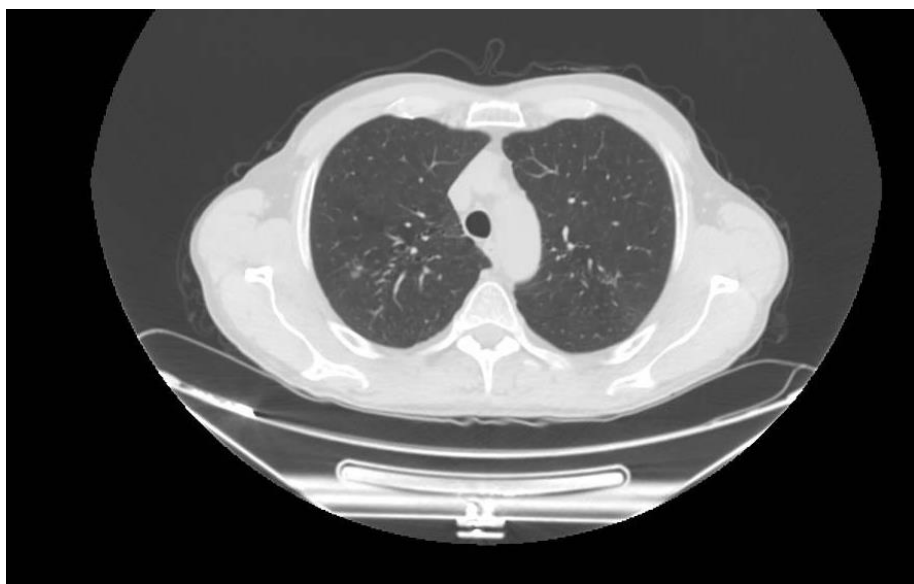
[08/06/2017] ripete test Quantiferon

Infezione tubercolare (metodica QuantiferonTB-PLUS)

RISULTATO **NEGATIVO**

Attenzione: valore vicino al cutoff. Si consiglia di ripetere il test tra un mese per conferma.

Antigeni TB1 (CD4+)	0.11	UI/mL	< 0.35 UI/ml
Antigeni TB2 (CD4+ CD8+)	0.34	UI/mL	< 0.35 UI/ml
Controllo Negativo	0.05	UI/mL	<= 8 UI/ml
Valutazione Mitogeno	19.18	UI/mL	>= 0.50 UI/ml



[28/11/2017] HRCT torace: *“ridotti di dimensioni i multipli addensamenti pseudonodulari; pressoché scomparsi i segni di flogosi delle piccole vie”*

[30/11/2017] URO-TC: *“idronefrosi sinistra di II grado con pelvi renale a pareti ispessite; l'uretere mostra pareti ispessite lungo tutto il suo decorso; i reperti appaiono compatibili con esiti della malattia in anamnesi”*

[19/12/2017] Stop terapia. Ripete test Quantiferon

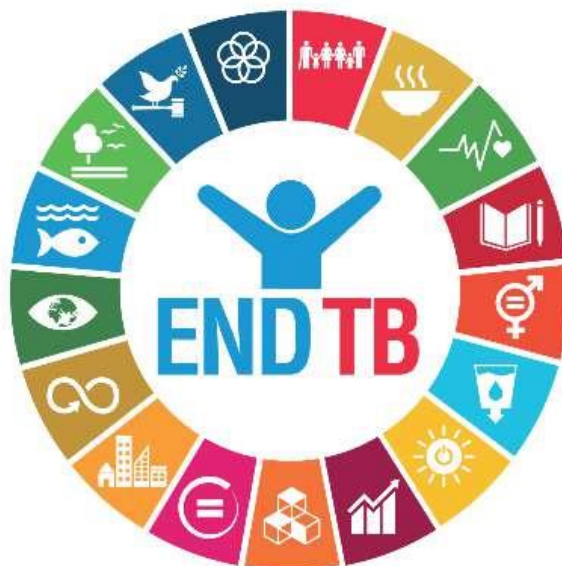
Infezione tubercolare (metodica QuantiferonTB-PLUS)

RISULTATO	NEGATIVO		
Antigeni TB1 (CD4+)	0.00	UI/mL	< 0.35 UI/ml
Antigeni TB2 (CD4+ CD8+)	0.01	UI/mL	< 0.35 UI/ml
Controllo Negativo	0.03	UI/mL	<= 8 UI/ml
Valutazione Mitogeno	17.67	UI/mL	>= 0.50 UI/ml

Conclusioni

- QFT-Plus rappresenta uno strumento fondamentale per la diagnosi di ITL; il suo utilizzo è raccomandato nello screening dei gruppi a rischio che possono beneficiare maggiormente del trattamento.
- Se test positivo: necessario escludere TB attiva!
- In pazienti ad alto rischio con QTF Plus positivo (anche se in range dubbio), vi è indicazione al trattamento preventivo.
- $TB2 > TB1$ ($\Delta > 0.6$ UI/mL) potrebbe suggerire infezione recente, ma i dati non sono univoci in tal senso.
- Risultato indeterminato, se confermato, va interpretato alla luce del contesto clinico-epidemiologico.
- Nel sospetto di TB attiva, QTF Plus può supportare il sospetto clinico ma non è test diagnostico! La sua negatività non esclude una TB attiva.

Grazie per l'attenzione



•**U.O. Malattie Infettive**

Elisa Vanino
Luciano Attard
Bianca Granozzi

•**U.O. Microbiologia**

Paola Dal Monte
Giulia Lombardi
Francesco Bisognin

•**GTB/WHO Geneva**

Irwin Law
Katherine Floyd